

Zur Frage der familiären Ursache
der Entstehung der kongenitalen
Hypothyreose

von

SIEGFRIED ZABRANSKY

aus Fürth/Bayern

1965.

1965 № 78

Aus der Universitäts-Kinderklinik Erlangen

Direktor: Prof.Dr.med. A. Windorfer

Zur Frage der familiären Ursache der Entstehung der
kongenitalen Hypothyreose

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Siegfried Zabransky
aus Fürth/Bayern

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. W.D. Keidel
Referent: Professor Dr. A. Windorfer

Tag der mündlichen Prüfung: 8. März 1965

Für die freundliche Überlassung des Themas und die große
Unterstützung bei der Bearbeitung bin ich

Herrn Professor Dr. A. W i n d o r f e r

von ganzem Herzen dankbar.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548619_0046

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

1. Geschichtlicher Überblick	1
2. Störungen der Schilddrüsenfunktion	7

Teil I

Genetik

I. Endemischer Kretinismus	9
II. Sporadische angeborene Hypothyreose	11

Eigene Untersuchungen:

1. Krankengut	12
2. Methodik	
3. Auswertung des Krankengutes	13
(1) Geschlechtsverhältnis	
(2) Geburtstermin	
(3) Geburtsgewicht	
(4) weitere angeborene Mißbildungen	
(5) Schwangerschaftsverlauf	
(6) Aborte	
(7) Auftreten der ersten Symptome	
(8) Häufigkeit der einzelnen Symptome	
(9) Schilddrüsenerkrankungen bei den Verwandten	
4. Diskussion	18
ad 1)	19
ad 2)	20
ad 3)	22
ad 4)	23
ad 5)	23
ad 9)	23

Gleichartige Schilddrüsenerkrankungen bei den Verwandten 29

Zwillingsstudien 32

Zusammenfassung 33

Teil II

Möglichkeiten der gegenseitigen Beeinflussung von Mutter und Kind auf diaplacentarem Wege.

1. Fetale Schilddrüsenentwicklung	35
2. Placentarpassage für Jod, Thyroxin, Trijodthyronin, TSH, Medikamente	35
3. Physiologische Veränderungen der Schilddrüse in der Gravidität	38
4. Studien an Kindern von Müttern mit Schilddrüsenerkrankung	39
5. Fetale Schilddrüsenfunktion	40
Zusammenfassung	43
6. Auto-Antikörper und ihre diaplacentare Übertragung	44
Zusammenfassung	47
Diskussion über mögliche Ursachen der angeborenen Hypothyreose	49
Literaturverzeichnis	53

1. Geschichtlicher Überblick

Neben der Hypophyse nimmt die Thyreoidea eine zentrale Stellung unter den innersekretorischen Drüsen ein. Sie ist verantwortlich für eine normale geistige Entwicklung sowie für ein normales Wachstum, da sie auf alle Körperzellen ihren Einfluß ausübt. Außerdem regelt sie die physiologische Verteilung des Wassers und der Elektrolyte. In der Leber fördert sie die Glycogenolyse, in der Peripherie den Umsatz der Kohlehydrate, indem sie eine entkoppelnde Wirkung bei der Bildung von energiereichen Phosphateestern ausübt.

Diese Beispiele für die Wirkungsweise der Thyreoidea lassen die Notwendigkeit dieses Organs klar erkennen, die vor etwa achtzig Jahren noch keineswegs bekannt war. Kocher (1841-1917) wie auch Wölffler (1850-1917) waren bis 1883 überzeugt, daß die Schilddrüse keine lebenswichtige Funktion besitzt. Man wußte von der Physiologie und Bedeutung dieser Drüse so gut wie nichts. Für einen Teil der Physiologen war sie ein nutzloses Organ, andere meinten, sie vermindere durch Druck auf die Halsvenen den Blutstrom zum Gehirn und sei so ein regulierendes Organ für den ganzen Blutkreislauf im Gehirn, wodurch sie auch den Schlaf erzeuge. Andere wiederum glaubten, sie diene lediglich der Verstärkung des Kehlkopfs. Auch eine blutbildende Funktion schrieb man ihr zu.

Nur auf Grund der damaligen Unkenntnis läßt sich die Ansicht des Züricher Chirurgen Prof. Rose erklären, der 1877 vor dem Deutschen Chirurgenkongreß in Berlin die vollständige operative Entfernung der erkrankten Schilddrüse als einzig mögliche Therapie forderte.

Schon Billroth (1829-1894) hatte 1862 Totalexstirpationen ausgeführt. Lehn Jahre später begann dann Kocher in Bern damit. Die Ergebnisse ihrer Operationen gaben ihnen zunächst recht; denn die Patienten fühlten sich nachher beschwerdefrei.

Es zeigten sich zunächst keine Ausfallserscheinungen. Die Sterblichkeit, welche vor 1876 mehr als 36% betragen hatte, sank jetzt dank der Antisepsis (Lister 1827-1912) und der verbesserten Operationstechnik (Kocherklemme) auf 10% (1882).

Bis zum 2. September 1882 war Kocher noch völlig sicher, daß die Totalexstirpation der Schilddrüse keine Folgen für den Patienten habe; denn man entließ die Operierten nach kurzer Zeit aus der Klinik - wie man glaubte - als geheilt. Man hatte es nämlich versäumt, weitere Verlaufsbeobachtungen anzustellen. Durch die Begegnung Kochers mit seinem Genfer Kollegen Reverdin auf dem Hygienekongreß in Genf schlug der damalige Enthusiasmus in der Strumachirurgie plötzlich in tiefe Bestürzung um. Reverdin, der selbst viele Strumektomien ausgeführt hatte, machte auf seine Beobachtungen aufmerksam, nach denen er bei einem Patienten eine merkwürdige Veränderung sowohl in der körperlichen wie auch geistigen Entwicklung festgestellt hatte. Es waren Symptome aufgetreten, wie man sie bei Kretinen kannte. Durch diese sehr wichtige Beobachtung aufmerksam gemacht ging nun Kocher daran, bei allen Patienten, die er strumektomiert hatte seit 1872, eine Nachuntersuchung durchzuführen. Auf dem Berliner Chirurgenkongreß am 4. April 1883 brachte er einen zusammenfassenden Bericht seiner Untersuchungen und erregte viel Aufsehen mit seiner Beschreibung der "Cachexia strumipriva". Kocher verlangte, sofort mit der Totalexstirpation der Schilddrüse aufzuhören. Er hatte richtig erkannt, daß eine Cachexia strumipriva vermieden werden kann, wenn man einen Teil der Thyreoidea zurückläßt.

Auf Grund der Mitteilungen von Kocher, Reverdin u. a. bildete sich in England ein eigenes Myxödem-Komitee, welches 1888 alles damals Bekannte über spontanes und sporadisches Myxödem veröffentlichte. Der Bericht endete mit den heute noch geltenden Sätzen:

1. Der einzige, allen Fällen von Myxödem gemeinsame Befund ist die krankhafte Veränderung der Schilddrüse.
2. Das bei Erwachsenen beobachtete Myxödem ist mit dem sporadischen Myxödem und mit der Cachexia strumipriva (besser: thyreopriva) identisch und hat enge Beziehungen zum endemischen Kretinismus.

Bemerkenswert ist, daß bereits ein halbes Jahrhundert vorher Berichte von Tierexperimenten vorlagen, an denen man schon damals die Bedeutung dieser Drüse hätte erkennen können.

1836 führte der Chirurg Raynard die erste Schilddrüsenentfernung beim Hund aus (Rev. med. vet. pratique 13, 8/1836). Er sah dabei eine Art Blödheit des Tieres. Leider erregte dieser so wichtige Versuch keinerlei Aufsehen bei der Fachwelt. Er blieb unbeachtet wie auch die Arbeit des Schweizer Physiologen Moritz Schiff, der 1859 ebenfalls bei Hunden Thyreoektomien ausgeführt hatte, bei der Suche nach einem fermentbildenden Organ für den Leberzucker ("Über die Zuckerbildung in der Leber", Würzburg 1859). Außerdem hatte 1850 Curling berichtet, daß bei der Autopsie von zwei Kindern, die Symptome von Kretinismus aufwiesen, das Fehlen der Schilddrüse festgestellt worden war. 1871 hatte C. Hilton Fagge die Gedanken Curlings fortgesetzt in seiner Beschreibung "Über den sporadischen Kretinismus", den er bei Kindern fand, die nie in Gebirgsgegenden gewohnt hatten. Fagge meinte, daß beim endemischen Kretinismus der Kropf eine Hypertrophie darstellt als ein Versuch der Schilddrüse, die Aktivität des endemischen Agens zu kompensieren. Bleibe dies ohne Erfolg, so befänden sich die Patienten in der gleichen Lage wie diejenigen, bei denen die Schilddrüse ganz fehlt. 1880 hatte dann Hadden erklärt, daß beim Myxödem immer eine Verkleinerung der Thyreoidea vorliegt.

Die Bedeutung dieser Arbeiten hatte man nicht recht erkannt, und so auch keine praktischen Schlüsse gezogen, bis eben wie oben erwähnt - Kocher 1883 seinen entscheidenden Bericht über "Strumektomien und ihre Folgen" vorlegte (Th. Kocher, Cachexia strumipriva als Folge der Schilddrüsenentfernung, Arch. klin. Chir. 29, 354/1883).

Kocher wies nach, daß jeder Kretin eine kropfig entartete oder sonstwie pathologisch veränderte Schilddrüse besitzt. Er betonte ausdrücklich, daß der Kropf an sich in keiner Beziehung steht zum Kretinismus, solange noch genug normales Drüsengewebe vorhanden ist. Der Kretinismus entstehe vielmehr erst dann wenn der normale Schilddrüsenrest vollständig zugrunde gegangen ist infolge der endemischen Noxe oder durch Druckatrophie. Das Entscheidende für das Zustandekommen jeden Myxödems - ob es sich nun um ein sporadisches, operatives oder endemisches handelt - sei keineswegs die Art und Weise der Schilddrüsenverän-

derung (d.h. des wechselnden anatomischen Substrates wie Entzündung, Atrophie, Tumor, operative Entfernung der Drüse), sondern ausschließlich der konsekutive Ausfall der Schilddrüsenfunktion, also der funktionelle Defekt.

Mit dieser erstmaligen Beschreibung des allen Myxödemformen zugrunde liegenden, gemeinsamen, symptomatischen Momentes (d.h. des funktionellen Defektes) wurde ein völlig neuer biologischer Gesichtspunkt in der Beurteilung der Schilddrüsenveränderungen eingeführt (zitiert nach Wieland 1940). Bestätigt wurde diese neue Lehre von der thyreopriven Natur des spontanen und operativen Myxödems durch die experimentelle Cachexia strumipriva (Horsley, Hofmeister, Bruns, Wölffler, Lanz, Dequer-vain, Pineles, Falta). Man lernte unterscheiden zwischen akuter Tetanie als Folge des Ausfalls der Epithelkörperchen, als einer Krankheit, völlig unabhängig von der Funktion der Schilddrüse, und dem Marasmus, der Cachexia strumipriva, als der eigentlichen Folge des Schilddrüsenausfalls.

Lanz prägte den Begriff "Athyreose" zur schärferen Charakterisierung des zwar klinisch einheitlichen, aber ätiologisch verschiedenen Symptomenkomplexes des Schilddrüsenausfalls. Nachdem man die Bedeutung der Thyreoidea erkannt und die Folgen ihres Ausfalls studiert hatte, lernte man unterscheiden zwischen den einzelnen Arten der Schilddrüsenstörung in Abhängigkeit vom zeitlichen Eintreffen des Defektes (ob kongenital, in den ersten Lebensjahren oder erst nach Abschluß des Wachstums) und nach den ätiologischen Momenten (akut, chronisch indurativ, traumatisch, operativ).

C.H. Fagge hatte wie erwähnt 1871 als erster den sporadischen Kretinismus beschrieben (On sporadic Cretinism occurring in England; Med. Clin. Trans. 54, 155; 1871).

Sir William Gull schilderte zwei Jahre später ein bis dahin unbeachtetes Krankheitsbild, das er vereinzelt bei Frauen beobachtet hatte und das er wegen der weitgehenden Übereinstimmung der Symptomatik mit einem kretinistischen Zustand in Verbindung brachte (Gull W., A cretinoid state supervening in adult life in women; Brit. med. J. 1373).

1877 prägte Ord den Begriff "Myxödem" (On Myxödema; med. clin. Trans. 57; 1877), wobei er in seinem Bericht vor allem die allen gemeinsame ödematöse Beschaffenheit der Haut hervorhob. Er er-

wähnte auch, daß bei einem Kranken die Schilddrüse entweder atrophiert oder infolge eines Geburtsfehlers nicht vorhanden war.

Auf dem Kontinent lagen nur aus Frankreich Arbeiten vor. Charcot beschrieb ein den sporadischen Kretinismus ähnliches Krankheitsbild, das er bei Kindern beobachtet hatte. Er nannte es "Cachexia pachidermique".

1894 sprach Lanz zum ersten Male von "Athyreose" (Zur Schilddrüsenfrage; Volkmannssammlung klin. Vorträge 1894).

Unter den Titel "Hypothyreoidie bénique chronique" beschrieb Herthoge (Nouv. Iconogr. de la Salpetr. Paris 1899/1901-411-414) die leichten, unvollständigen Formen des Myxödems - wobei auch der Begriff "Myxödem fruste" verwendet wird, der von Reverdin stammt.

Curshmann sprach im gleichen Sinne von "inkompletter, gutartiger Hypothyreose".

Pineles ("Über Thyreoaplasie und infantiles Myxödem"; Winer klin. Wchschr. 2/1902) stellte eine Gruppe zusammen, bei der infolge einer embryonalen Hemmungsmißbildung oder auf genetischer Grundlage Athyreose bestand. Er nannte es "Thyreoplasie". Es handelte sich in diesen Fällen nicht um eine Schädigung der ursprünglich normal funktionierenden Schilddrüse, sondern um einen primären Ausfall.

Dieterle ("Zur Pathologie des infantilen Myxödems"; Verh. dt. Ges. Kdhkd. Karlsruhe 1911) und Brdheim (Beitrag path. Anat. 35, 1904) fanden neben dem völligen Fehlen der Thyreoidea auch halbseitige Aplasien, weshalb viele Autoren als Ursache an eine Entzündung dachten.

Thomas F. (lab. d'Anat. path. de l'Uni. de Grand. Cl. de biol. 45, 19134) bezeichnete das Vorkommen kleinster Rudimente von Drüsengewebe am Zungengrund und entlang des ductus thyreoglossus bei Fehlen der Drüse an normaler Stelle als "dystopische Hypoplasie".

Weiteren Fortschritt in der Erforschung der Schilddrüsenfunktion brachte der interessante Versuch von Gubernatsch 1913 (Arch. Entw. Mech. 35, 457; 1913), welcher eine Entwicklungsanregung von Kaulquappen durch Schilddrüsenhormon zeigte.

1914 isolierte Mendall das Thyroxin aus der Schilddrüse (J. biol. chem. 19, 251, 1914)

1918 führten Marine und Kimhall die Jodprophylaxe ein (J. of la-

bor. a. clin.med.3,40,1917), nachdem schon 1820 Coindet J. Fr mit Meeresschwämmen die erste Jodbehandlung durchgeführt hatte (Bibl.univ.de Genève 14,190,1820).

1927 klärten Harrington G.R. und Barger G. die Struktur des Thyroxins auf (Biochem.J.21,169,1927).

-inen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Diagnosemöglichkeit(1954) und der Therapie(1958) bei bestimmten Schilddrüsenerkrankungen brachte schließlich die Einführung des Radiojodverfahrens durch Hertz.

Mit Hilfe von Radiojod, Chromatogramm, Elektrophorese sowie weiteren spezifischen Untersuchungsverfahren ist es gelungen, die Physiologie der Thyroidea weitgehend aufzuklären und die einzelnen Schilddrüsenerkrankungen zu diagnostizieren.

Störungen der Schilddrüsenfunktion

können auftreten bei:

- 1) der embryonalen Entwicklung der Drüse im anatomischen Aufbau (Aplasie, Hypoplasie, ektopische Anlage): Agenesie, Dysgenesie.
- 2) der Hormonsynthese, sei es durch mangelnde Jodzufuhr oder sei es durch Fehlen bestimmter Enzyme, die für die einzelnen Stufen bei der Bildung von Thyroxin notwendig sind: Hormonsynthesestörungen.
- 3) der Steuerung der Thyroxinbildung durch übergeordnete Zentren (Hypophyse - Diencephalon ; TSH)

Diese Störungen der normalen Schilddrüsenfunktion im Sinne einer Unterfunktion lassen sich demnach folgendermaßen einteilen:

A) Primäre kongenitale Hypo- bzw. Athyreose:

- I. Anatomische Dysgenesie: 1.kong. Aplasie (Athyreose)
2.kong. Hypoplasie; Ektopie.
- II. Nutritive Hypothyreose: Jodmangelkropf, endemischer Kretinismus.
- III. Hormonsynthesestörungen: (nach einer Zusammenstellung von v. Harnack, 1961)
1. Fehlen des Jodidkonzentrationsvermögens:

J131 ist auch nach Gabe von TSH in der Schilddrüse nicht nachweisbar. Das Jodid gelangt bei diesen Patienten nur durch einfache Diffusion vom Blut in die Epithelzellen. Die aktive Jodpumpe, die enzymatisch geregelt ist, fehlt. Bei dieser Form kann therapeutisch Jodid gegeben werden. Sonst führt nur fertiges Hormon zum Ziele.

2. Jod kann nicht in organische Bindung übergeführt werden.
Die Bildung von Mono- und Dijodtyrosin unterbleibt.

J131 wird rasch aufgenommen, aber nach Gabe von 1 bis 2g Kaliumthiocyanat oder Kaliumjodid nimmt der Gehalt der Drüse an radioaktivem Jod bereits nach 1 bis 4 Stunden um mindestens 30% ab. Das J131 wird verdrängt, d.h. es wurde nicht in organische Bindung übergeführt.

3. Unfähigkeit, Jodtyrosin zu Joithyronin zu koppeln.

Ursache ist wahrscheinlich eine abnorme Konfiguration des Thyreoglobulins dieser Patienten.

4. Bildung des atypischen Jodproteins.

Das Thyroxin wird normalerweise vom Thyreoglobulin durch eine Proteolase gespalten, bevor es in das Blut abgegeben wird. Das abnorme Jodprotein, bzw. Jodpolypeptid, gelangt in die Blutbahn, wo es bei der Elektrophorese nicht mit der Inter-alpha-Fraktion wandert, sondern mit den Albuminen. Es erscheint auch im Urin. Zudem ist dieses proteingebundene Jod im Plasma nicht butanollöslich wie es beim Hormonjod des Blutes sonst der Fall ist.

5. Mono- und Dijodtyrosin können nicht dejodiert werden.

Es besteht innerer Jodmangel infolge fehlender Dejodase. Entscheidendes Merkmal: Verlauf der J131-Ausscheidung im Urin. Noch nach 10 Tagen findet man einen stark erhöhten Gehalt des Urins an markierten Jodtyrosinen, da diese laufend den Organismus durch den Urin verlassen, ohne nach der Entlassung aus dem Eiweißkomplex des Thyreoglobulins abgebaut zu werden durch die Dejodase.

B) Sekundäre Hypothyreose

1. hypophysär
2. cerebral
3. entzündlich
4. traumatisch

Bei einer Einteilung nach epidemiologischen Gesichtspunkten kann man noch unterscheiden zwischen:

- I. endemischen Kretinismus und
- II. sporadischer Hypothyreose.

Die Frage der familiären Ursache der Entstehung der kongenitalen Hypothyreose.

1. Endemischer Kretinismus:

Dieterle, Klinger und Hirschfeld haben 1912 zum ersten Male epidemiologische Untersuchungen über den endemischen Kretinismus durchgeführt. 1952 stellten Dieterle und Eugster in den Kantonen Zürich und Aargau in der Schweiz Nachuntersuchungen an. Sie gingen dabei von der Überlegung aus, daß Erbeeinflüsse auch bei Ortswechsel bestehen bleiben müßten, andererseits Umwelteinflüsse an kropffrei eingewanderten Stämmen ersehen werden könnten. Sie untersuchten Familien, die ins Endemiegebiet eingewandert waren, sowie ins endemiefreie Gebiet ausgewanderte Familien. Es zeigte sich nun:

1. daß die Kinder zugewanderter Familien mit höherer Geburtszahl im Endemiegebiet häufiger und schwerer befallen waren.
2. daß bei den Müttern, die aus dem Endemiegebiet ausgewandert waren, die erstgeborenen Kinder oft noch kropfig waren, während die später geborenen keinen Kropf hatten.
3. Ein Einfluß der Inzucht auf die Kropfhäufigkeit wurde nicht gefunden, denn es bestand kein Unterschied zwischen der Kropfhäufigkeit von Nachkommen aus Verwandtenehen und derjenigen von Nachkommen von Nichtverwandten aus dem gleichen Ort.
4. Die Kinder zugewanderter Männer waren ebensooft betroffen wie die Kinder zugewanderter Frauen.
5. Die Struma der ins endemiefreie Gebiet abgewanderten Personen war in 76% der Fälle im Ablauf von 20 Jahren zurückgegangen. Die Rückläufeprägten sich umso deutlicher aus, je jünger die Leute beim Umzug waren.
6. Bei zweieiigen Zwilligen fand sich ebensooft Konkordanz wie bei eineiigen.

7. Es bestand eine deutliche Abhängigkeit des Befundes bei Kindern vom Befund der Mutter.

Eugster schloß aus diesen Befunden, daß die endemische Struma exogen bedingt ist, also eine Modifikation darstellt. Das Überwiegen des mütterlichen Einflusses, sowie das stärkere Befallen sein der Erstgeborenen bei Übersiedlung ins endemiefreie Gebiet wird erklärt mit einer paraphorischen Übertragung, die durch die induzierende Wirkung einer durch mehrere Generationen hindurch immer wieder auftretenden Modifikation auf das Idioplasma zustande kommt. Daß die kongenitale Ursache für die Entstehung des endemischen Kretinismus nicht eine entsprechende Erbanlage ist, also ein genotypisches Moment darstellt, sondern nur mit einer plasmatischen paraphorischen Übertragung der verminderten Widerstandskraft gegen die Noxe zu erklären ist, erhellt sich nach Nügeli, Eugster, Siemens, Pfandler und de Quervain aus der Feststellung, daß diese an die Mütter geknüpfte Beeinflussung der fetalen Entwicklung der kindlichen Schilddrüse nicht durch alle Generationen hindurch bestehen bleibt - wie es bei einer genotypischen Erbanlage der Fall sein müßte -, sondern schon beim zweiten in der neuen endemiefreien Umgebung gezeugten Kind verloren geht, wie die Nachforschungen bei abgewanderten Kropfigen aus dem Endemiegebiet zeigten.

Der endemische Kretinismus ist also umweltbedingt.

Es liegt ihm keine genotypische Erbanlage zugrunde. Inzucht hat kein vermehrtes Vorkommen dieser Krankheit zur Folge. Beide Geschlechter werden gleichoft befallen. Mit dem Wegfall der exogenen Noxe verliert sich die paraphorische Übertragung einer entsprechend geschwächten Reaktionslage von der Mutter auf das Kind.

II. Sporadische Hypothyreose

Seit der ersten Beschreibung dieses Krankheitsbildes durch C. Hilton Fagge (1871) wurden Symptomatologie, Klinik sowie Differentialdiagnose und Therapie in einer kaum übersehbaren Fülle von Arbeiten eingehend beschrieben. Man darf sie also als bekannt voraussetzen.

Bezüglich der Ätiologie hat man lange die schon zur Zeit von C.H.Fagge aufgekommene Meinung vertreten, der Alkohol sei die Ursache. Aber auch die Tuberkulose, Syphilis, Arthritis, geistige Minderwertigkeit der Eltern, großer Schreck der Mutter während der Schwangerschaft, verspätete Gravidität wurden als Ursache angesehen.

Labhardt A. ist der Ansicht, daß es sich bei der selteneren Agenesie und der häufigeren Hypoplasie der Thyreoidea um eine nicht hereditäre, sporadisch auftretende Mißbildung handelt. Die Ursache der Störung ist unbekannt. Auch andere Autoren sind der gleichen Meinung; die sporadische Form der angeborenen Hypothyreose sei nicht erblich, so Dieterle (1906, Archiv f. path. Anat. v. Virchow 18. Folge/4/184), so Wieland (1940), Crotti (1938) und Means (1948).

Demgegenüber steht die Meinung der Autoren, die in den letzten Jahren durch genetische Untersuchungen an Familien hypothyreotischer Kinder dieses Problem erneut aufnahmen.

Auf eine hereditäre Veranlagung als ätiologisches Moment wies als einer der ersten Bourneville hin (Progrès Méd. 1890).

Die Erörterung dieser Frage anhand des eigenen Krankengutes und der Angaben in der Literatur ist das Ziel dieser Arbeit.

E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n .

1. Krankengut:

Das Krankengut dieser Untersuchung stellen 33 Kinder dar, die in den Jahren 1956 bis 1963 an der Universitäts - Kinderklinik, Erlangen, aufgenommen worden waren, bzw. in ambulanter Behandlung standen. Die Diagnose "Hypothyreose" konnte auf Grund der klinischen Zeichen sowie des Röntgenbefundes der Handwurzelknochenentwicklung gestellt werden. Auch die Cholesterinbestimmung im Blut wurde verwendet.

Das Radiojodverfahren zur genaueren Diagnostik konnte wegen der damit verbundenen Gefahren für die Kinder nicht angewandt werden (Strahlenbelastung; Absetzen der bereits begonnenen Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormon). Für die Zielsetzung der Therapie ergeben sich dadurch ohnehin keine neuen Gesichtspunkte, solange bei allen Formen der Hypothyreose die gleiche Substitutionsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen durchgeführt wird. Für die Diagnose wäre es allerdings wichtig, eine genauere Differenzierung der Schilddrüsenfunktionsstörung festlegen zu können.

Die Differentialdiagnose zwischen der hypophysär bedingten und der durch pathologische Veränderungen in der Schilddrüse selbst verursachten Hypothyreose (sekundärer und primärer) anzustellen ist wichtig, da die erste Form gegen Überdosierung mit Schilddrüsenhormonen empfindlich ist und nach Soffer G. (J. Clin. Endocr. Springfield 3/1952; S. 1471) eine akute Nebenniereninsuffizienz entstehen kann (zitiert nach v. Harnack; 1953)

2. Methodik:

Ausgangspunkt der Untersuchung waren die Krankengeschichten, deren Befunde ergänzt wurden durch katamnestische Nachuntersuchungen beim Besuch der Familien der einzelnen Patienten.

Zur Beantwortung der eigentlichen Frage nach der genetischen Bedingtheit der Hypothyreose wurde durch eingehendes Befragen und durch klinische Untersuchung der Eltern, Geschwistern, Großeltern, Tanten, Onkeln und anderer Familienmitgliedern, soweit sie erreichbar waren, versucht, eine möglichst vollständige Familienanamnese zu erheben, und das Vorkommen von Schilddrüsenerkrankungen zu entdecken. Außerdem wurde eine Kontrollgruppe von 35 schilddrüsen-gesunden Kindern in der gleichen Weise befragt und untersucht. Laboruntersuchungen wurden bei den Familienmitgliedern nicht gemacht.

3. Auswertung des Krankengutes

(1) Geschlechtsverhältnis: 33 = 19♀ : 14♂

(2) Geburtstermin:

	♀	♂
rechtzeitig	8	3
nachzeitig	9	9
vorzeitig	2	2
	19	14

In einer Kontrollgruppe von 60 Jungen und 30 Mädchen :

	♀	♂
rechtzeitig	27	51
nachzeitig	2	6
vorzeitig	1	3
	30	60

Die Schwangerschaft ist bei Hypothyreosekindern häufiger verlängert als bei gesunden Kindern, und zwar bei 18 der 33 Kinder mit Hypothyreose, im Gegensatz zu 90 Kindern einer gesunden Kontrollgruppe, von denen nur 8 später als zum errechneten Termin zur Welt kamen.

(3) Geburtsgewicht der Patienten:

	♀	♂
mit rechtzeitigem Geburtstermin:	3320g	3850g
mit nachzeitigem Geburtstermin:	3650g	3885g
mit vorzeitigem Geburtstermin:	3020g	3210g
Durchschnittsgewichte der Pat. :	<u>3320g</u>	<u>3650g</u>

Durchschnittsgewichte einer Kontrollgruppe von
100 schilddrüsengesunden Kindern: 3100g 3350g

Das Geburtsgewicht der Hypothyreosekinder ist im Durchschnitt größer als das gesunder Kinder.

(4) Weitere angeborene Mißbildungen:

1-Hämangiom	bei 5 Patienten
2-Herzfehler	3
3-Mißbildungen der Füße (Platt-, Alump-, Hohl-, Knickfüße)	5
4-Kryptorchismus	2
5-Hydrocele testis	1
6-Hernia umbilicalis	15
7-Hernia fem.	1
8-Strabismus	1

(5) Verlauf der Schwangerschaft:

6 Mütter gaben starkes Erbrechen in der ersten Hälfte der Schwangerschaft an. Pyelitis, Nephritis, Varizen, Bandwurm und Mandelentzündung stellten sich bei jeweils einer Frau ein.

Schilddrüsenveränderungen während der Schwangerschaft wurden bei keiner der 33 Mütter festgestellt. Röntgenaufnahmen wurden während der Gravidität ebenfalls bei keiner gemacht.

Die 10 Mütter, die bereits vor dieser Schwangerschaft an Struma bzw. Hyperthyreose litten, hatten keine Medikamente in dieser Zeit zu sich genommen.

(6) Voraus- oder nachfolgende Aborte:

Eine Mutter hatte zwei Aborte jeweils im II. mens., zwei Mütter je einen Abort ebenfalls im II. mens. Eine Mutter hatte einen Abort im VI.-VII. mens. Eine Mutter gab an, nach der Geburt ihres hypothyreotischen Kindes einen Abort gehabt zu haben.

Das sind insgesamt 5 der 33 Mütter, die einen oder 2 Aborte angaben.

In einer Kontrollgruppe von 35 gesunden Kindern hatten 5 der 35 Mütter einen Abort gehabt.

Fehlgeburten kommen bei den Müttern hypothyreotischer Kinder demnach nicht häufiger vor als bei den Müttern gesunder Kinder.

(7) Das Auftreten der ersten Symptome:

	♀	♂
1- seit Geburt	14/19	9/14
2- im ersten Halbjahr	1/19	
3- in den ersten 12 Monaten	2/19	3/14
4- im zweiten Lebensjahr	1/19	
5- nach dem zweiten Jahr	1/19	2/14

(8) Häufigkeit der einzelnen Symptome:

1. Obstipation, aufgetriebener Leib
2. Minderwuchs, Dystrophie, schlechtes Gedeihen
3. HWK verzögert angelegt
4. geistige Rückständigkeit, Apathie bis Imbecillität
5. Nabelbruch
6. trockene, pastöse Haut
7. sprödes, schütteres Haar
8. Makroglossie
9. Anämie
10. Sprachschwierigkeiten

(9) Schilddrüsenerkrankungen bei den Familienangehörigen:

Bei den 33 Kindern mit kongenitaler A- bzw. Hypothyreose findet man bei 14 der 19 Mädchen sowie bei 8 der 14 Jungen, also bei 22/33 = 2/3 der Patienten, bei den Familienangehörigen eine oder mehrere Personen mit irgendeiner Art von Schilddrüsenstörung.

Die gleiche Art der Schilddrüsenerkrankung, die bei Kindern diagnostiziert worden war, konnte bei keinem der Familienmitglieder festgestellt werden.

Es fällt vielmehr auf, daß in der Antecedenz vor allem Strumen und Hyperthyreosen vorkommen.

Bei einer Vergleichsgruppe von 35 Familien liegt nur in 4 Fällen eine familiäre Belastung vor.

Die Art der Schilddrüsenerkrankung bei den Familienangehörigen zeigt Tab. 1 .

Die Aufgliederung der familiären Belastung auf die einzelnen Verwandten bringt Tab. 2 .

Tab. 1: Die Art der Schilddrüsenerkrankung bei den Verwandten von 35 Kindern mit kong. Hypothyreose und von 35 gesunden Kindern.

	<u>35 Pat.</u>	<u>35 gesunde Kinder</u>
Struma	29(3)	3
Hyperthyreose	11(4)	2
Exophthalmus Basedow	5	-
Jodmangelkropf	3	-
erworbene Hypothyreose	2(1)	-
angeborene Hypothyreose	-	-

Die Tab. 2 zeigt auch, daß die Belastung der mütterlichen Seite vier mal so groß wie die Belastung der väterlichen Seite ist.

Die Mutter ist bei 10 Kindern, der Vater bei 3 Kindern betroffen.

Eine vorwiegend auf die Mutter beschränkte Belastung liegt jedoch nicht vor.

Tab.2: Schilddrüsenerkrankungen bei den Verwandten von
33 Kindern mit Hypothyreose.

	outh. Struma	erw. Hypoth.	Hyper- thyr.	Hypo- Struma	Hyper- Struma
<u>Mutter</u>	5(2)	-	4(1)	-	1
deren Schwester	2	-	(1)	-	1
deren Bruder	1	(1)	(1)	-	-
deren Cousine	2	-	1	-	-
Großmutter mütterl. . . .	5	1	1	1	1
Großvater mütterl. . . .	1	-	-	-	-
Urgroßmutter	3	-	-	-	-
Schwester d.Großmutter-	-	-	-	1	-
..deren Tochter	-	-	-	1	-
Schwester d.Großvaters1	-	-	-	-	-
Cousine d.Großmutter. 1	1	-	-	-	-
	<u>21(2)</u>	<u>2(1)</u>	<u>8(3)</u>	<u>3</u>	<u>3</u>
<u>Vater</u>	1	-	1	-	1
dessen Schwester	1	-	-	-	-
Großmutter	1	-	-	-	-
Großvater.	1	-	(1)	-	-
Urgroßmutter	1	-	-	-	-
Schwester d.Großvaters-	-	-	-	-	1
	<u>5</u>	<u>-</u>	<u>2(1)</u>	<u>-</u>	<u>2</u>
<u>Schwester d.Pat.</u>	<u>3(1)</u>	<u>-</u>	<u>1</u>	<u>-</u>	<u>-</u>
	<u>29(3)</u>	<u>2(1)</u>	<u>11(4)</u>	<u>3</u>	<u>5</u>

4. Diskussion

ad 1) Geschlechtsverteilung

M.B.Gordon fand 1922 bei seinen Untersuchungen über den sporadischen Kretinismus in Nordamerika das weibliche Geschlecht bei weitem häufiger betroffen als das männliche. Wieland(1940)und andere Forscher haben dies bestätigt.Somit v.Harnack(1953)ein Verhältnis der Mädchen zu den Jungen von 4:3 an bei Athyreose und 7:1 bei Hypothyreose,zusammen also 11:4.Unter den 90 Kindern von Childs und Gardner(1954) befinden sich 61Mädchen und 29 Jungen.Bernheim(1956)macht die gleiche Beobachtung und hat dreimal so viele Mädchen als Jungen unter seinen Patienten,nämlich 39:11.E.J.Andersen(1960) berichtet von 15Mädchen und 9 Jungen mit Athyreose bzw.Hypothyreose sowie von 9Mädchen und 5 Jungen mit sublinqualer Hypoplasie.Das bedeutet ein Verhältnis von 24:14.Beierwaltes (1961)verzeichnet bei den Kindern mit Hypothyreose ohne Struma 26 Mädchen und 8 Jungen.Carr(1961)zählt bei Athyreosen 27 Mädchen und 11 Jungen. Herrman(1941)berichtet von 30Mädchen und 11 Jungen mit Hypothyreose.

Tab.3: Geschlechtsverteilung bei anatonischer Drogenie

		♀	♂
Johannsen	1927	2	-
Herrman	1941	30	11
v.Harnack	1953	11	4
Childs,Gardner	1954	61	29
Ainger,Kelley	1955	2	1
Bernheim	1956	39	11
Andersen	1960	24	14
Beierwaltes	1961	26	8
Carr	1961	27	11
Zabransky	1963	19	14
		241	105
		2	1

Bei den Kindern mit Synthesestörungen zeigt es sich im Gegensatz dazu,daß beide Geschlechter etwa gleich oft betroffen sind.So Beierwaltes(1961)unter 34Patienten 16 Mädchen und 8Jungen.Das gleiche Verhältnis findet sich bei Carr (1961) .Lelong(u.Mita.1956)hat unter 143Fällen der Literatur 71Mädchen und 72Jungen.

Tab. 4: Geschlechtsverteilung bei den Synthesestörungen:

		♀	♂
Leibong	1956	71	72
Andersen	1960	10	8
Beierwaltes	1961	16	18
Carr	1961	10	8
Hutchison	1955	5	8
		112	114
			-
		1	1

ad 2) Geburtstermin:

Childs und Gardner (1960) haben unter 90 Kindern 7, die zwei oder mehr Wochen später als zum errechneten Termin zur Welt kamen. Andersen (1960) und Beierwaltes (1961) berichten, daß auffallend viele Mütter angaben, ihre Kinder seien zu spät geboren worden. Bernheim (1956) findet bei seinen 49 Patienten 35mal normalen Termin, 4mal vor- und 7mal nachzeitigen Termin. In 4 Fällen war der Termin wahrscheinlich aber nicht sicher verlängert.

Wenn in der vorliegenden Untersuchung bei 22 von 35 Kindern der Geburtstermin nicht eingehalten worden war, dann scheint dies in Übereinstimmung mit den Beobachtungen der genannten Autoren kein Zufallsbefund zu sein. Man muß jedoch die Angaben der Mütter sehr kritisch entgegennehmen, da nicht alle Frauen die Bestimmung des Termins richtig vornehmen können. Eine Erklärung für dieses Phänomen des verspäteten Geburtstermins - genaue Angaben vorausgesetzt - kann man bis jetzt nicht finden. Daß es für die Entstehung der Hypothyreose mitverantwortlich sein könnte, läßt sich ebenso wenig verstehen wie das Gegenteil, daß nämlich die Hypothyreose den verspäteten Termin bedingt.

ad 3) Geburtsgewicht:

Wie Tab.5 mit Angaben der Durchschnittsgewichte, die die einzelnen Autoren bei ihrem Krankengut fanden, zeigt, liegen diese über dem Geburtsgewicht gesunder Kinder.

Tab.5:Gebutsgewicht hypothyreotischer Kinder

		Anz.d. ØGeb.gew. ØGeb.gew.		
		Kinder	d.Pat.	d.Probanden
Horst, vHarnack	1953	15	3900	-
Childs, Gardner	1954	88	8.11.66	6.13.66
Bernheim	1956	49	3590	3230
Andersen	1960	17	3450	-
Zabransky	1963	33	3490	3225

Die Fig1,2 und 3 zeigen die bildliche Darstellung dieser Daten. Es ergibt sich eine zweigipfelige Kurve, aus der hervorgeht, daß man zwei Gruppen zu unterscheiden hat, nämlich eine mit normalem Gewicht und eine mit Übergewicht. Das überdurchschnittlich hohe Geburtsgewicht der Kinder mit Hypothyreose kann man meiner Meinung nach mit einem bereits intrauterin wirksam gewordenen Schilddrüsenhormonmangel erklären, der sich u.a. ja auch am Skeletsystem auswirkt. Das Übergewicht wäre demnach eine Folge von Lipoeinlagerungen und Wasserretention infolge ungenügender Schilddrüsenfunktion. Die verlängerte Schwangerschaft kann man nicht allein als die Ursache für das Übergewicht ansehen; denn auch bei den Kindern mit normalem Geburtstermin war das Gewicht höher.

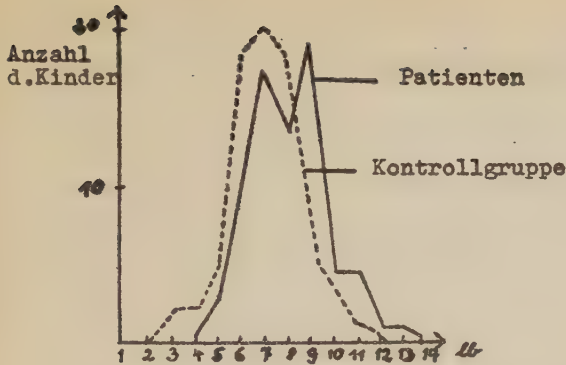


Fig. 1 : Childs und Gardner, 1954
Geburtsgewicht von 75 Kindern mit Hypothyreose
und einer Kontrollgruppe von 76 gesunden Kin-
dern.

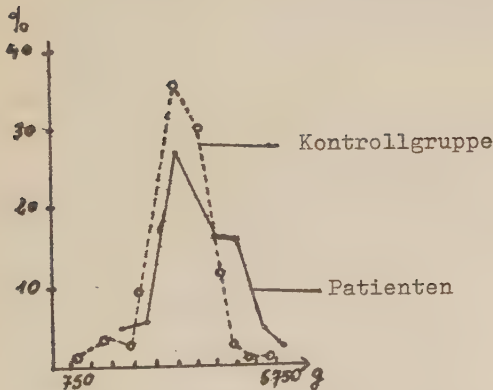


Fig. 2 : Bernheim, 1956

Verteilung des Geburtsgewichtes von 50 hypo-
thyreotischen und 300 gesunden Kindern.

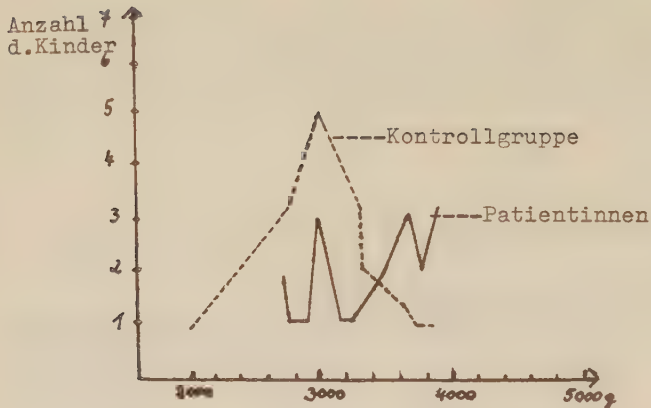


Fig.3a : Verteilung des Geburtsgewichtes von 19 Mädchen mit kongenitaler Hypothyreose und 50 gesunden Mädchen.

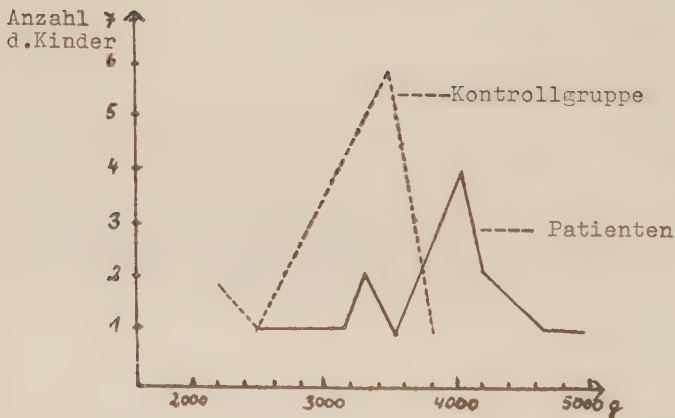


Fig.3b : Verteilung des Geburtsgewichtes von 14 Jungen mit kongenitaler Hypothyreose und 50 gesunden Jungen.

ad 4) weitere angeborene Mißbildungen und Erkrankungen:

Nabelhernie, Leisten-, Femoral-, Hydrocele testis und Kryptorchismus kann man als Zeichen der Unreife der Kinder ansehen. Die allgemeine Spastizität (Reflexänderungen bis Di- und Tetraplegie), die bei weitem seltener vorkommt als Hypotonie der Muskulatur stellt wahrscheinlich eine selbständige cerebrale Quote dar (Wieland 1940, sowie Nobel 1935, Schilddrüsenerkrankungen im Kindesalter, Wien). Die Kombination von Hypothyreose mit cerebraler Diplegie, wie sie bereits 1917 Crookshank beschrieb ("The nervous cretinism", Lancet 11/1917) gehört demnach ebenso wenig zum eigentlichen Krankheitsbild der Athyreose und sporadischen Hypothyreose wie Herdsymptome seitens des Gehirns. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, daß bei den Kindern von älteren Müttern kombinierte Mißbildungen nicht häufiger beobachtet werden als bei den anderen Patienten. Auch Childs und Gardner (1954) sowie Beierwaltes (1961) konnten dies nicht feststellen. Für kongenitale Mißbildungen ist aber gerade das charakteristisch.

Das Alter der Eltern hat keinen Einfluß auf die Entstehung der Hypothyreose, wie es etwa beim Mongolismus der Fall ist. Auch die Geschwisterzahl spielt keine Rolle.

Eine Zusammenstellung aus den Angaben der Literatur und den eigenen Beobachtungen über angeborene, mit Hypothyreose kombinierte Fehlbildungen bringt Tab. 6.

Tab. 6: Mit Hypothyreose kombinierte angeborene Fehlbildungen:

	Ander- son 1960	Beierwaltes 1961	McGirr 1961	Alonso 1959	Zámský 1963
1. Fußmißbildungen	1	-	-	-	5
2. Athetose	1	-	-	-	-
3. Hörstörungen (taub, -stumm)	5	13	-	-	-
4. Strabismus	-	12	-	-	1
5. Spastizität	-	12	-	-	1
6. Neurofibromatosis	-	1	-	-	-
7. abnorm kurzer Hals	-	3	-	-	-
8. Hämangiom	-	3	-	-	-
9. Hernia ingu.	-	1	-	-	1
10. Herzfehler	-	-	-	3	3
11. Kryptorchismus	-	-	-	1	2
12. Nabelhernie	-	-	-	9	15
13. Hydrocele testis	-	-	-	-	1

ad 5) Verlauf der Schwangerschaft:

Berichte über ein gehäuftes Vorkommen von Komplikationen während der Schwangerschaft liegen nicht vor. So berichten Childs und Gardner(1954) von drei Müttern mit Blutungen in den ersten drei Monaten und von zwei Müttern mit unstillbarem Erbrechen in den ersten Monaten. Andersen (1960) fand in zwei Fällen bei Mutter und Kind eine positive Toxoplasmosereaktion. Klinisch bestanden keinerlei Symptome einer Toxoplasmose. Unter dem eigenen Krankengut befindet sich ebenfalls ein Kind mit positiver Reaktion. Ob ein Zusammenhang besteht zwischen den beiden Krankheiten sollte untersucht werden.

ad 9) Schilddrüsenerkrankungen bei den Verwandten:

Bourneville wies bereits 1890 auf die genetische Ursache der Entstehung der sporadischen kongenitalen Hypothyreose hin. Möller berichtet in seiner Beschreibung der Symptomatologie des Myxödems(1936), daß bei 10 von 60 Patienten (50 mit erworbenem Myxödem, 10 mit angeborenem) familiäre Disposition vorlag. Nur in zwei Fällen handelte es sich um Hyperthyreose, in allen anderen um Myxödem. Allerdings muß daraufhingewiesen werden, daß zwar von den 10 Fällen mit kongenitaler Hypothyreose angegeben, es befänden sich unter ihren Brüdern und Schwestern welche mit ähnlichen Symptomen, also Myxödemfälle; doch hatte Möller nach eigenem Bericht keine Gelegenheit, diese Angaben zu bestätigen. Lewis und Mita. (1937) stellten insgesamt 107 Fälle zusammen. Sie fanden ebenfalls vorwiegend Schilddrüsenerkrankungen bei den Verwandten. A. Th. Jakobsen (1938) stellte familiäre Disposition nur in der Gruppe mit kongenitalen Myxödem fest. Von 9 Kindern wiesen 4 keine familiäre Belastung auf, 5 waren Geschwister und hatten außerdem eine Tante (Schwester der Mutter) mit Morbus Basedow, ein Kind hatte 2 myxödematöse Geschwister, deren Mutter ebenfalls an M.B. litt. Der letzte Patient hatte eine Schwester mit M.B. Gordon (1922) fand bei 5 von 55 Fällen familiäre Belastung.

Herrman(1941) fand unter 41 Kindern mit Hypothyreose eine Struma nur in zwei Fällen familiäre Belastung. Ein Kind hatte noch fünf Brüder und eine Schwester. Diese, wie auch zwei Cousinsen der Mutter ersten Grades, hatten eine Struma. Die Schwester der Mutter hatte vergrößerte Thyreoidea. Vater und Mutter waren gesund, ebenso die vier Brüder. Beim zweiten Fall war noch ein Bruder mit der gleichen Krankheit.

Alle diese Autoren stellen leider keinen Vergleich an mit einer schilddrüsengesunden Kontrollgruppe. Man darf daher ihre Angaben mit Einschränkung verwerten.

Childs und Gardner(1954) stellen ihren 90 Patienten eine Kontrollgruppe von 78 Gesunden gegenüber. Sie verzeichnen unter den 88 infrage kommenden Kindern 24mal, in der Kontrollgruppe bei 10 von 78 Kindern familiäre Belastung. Im einzelnen handelte es sich bei den Verwandten der kranken Kinder 3mal um einfache Struma (bei den Probanden 3), 7mal um Hyperthyreose (3), 11mal um Hypothyreose (4), 1mal um ein Carcinom der Thyreoidea (1). Gleichartige Erkrankung ergab sich bei den Geschwistern von zwei Patienten, und bei der Cousine ersten Grades eines dritten Patienten. Blutsverwandschaft lag in zwei Fällen von 90 vor, weshalb die Autoren nur die übrigen 88 Familien bei ihrer Untersuchung berücksichtigten.

Entgegen diesem gehäuft Vorkommen von Hypothyreose in der Verwandschaft, machen eine Reihe von Autoren (Horst, v. Harnack, Uzan, Bernheim, Andersen, Beierwaltes) in Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Arbeit die Beobachtung, daß eutyreote Strumen und Hyperthyreosen in der Antecedenz der Patienten weit häufiger zu finden sind als Hypothyreosen.

Horst und v. Harnack (1953) führten an 18 Kindern Untersuchungen mit J131 durch. Sieben der Kinder (4 Mädchen und drei Jungen) hatten Athyreose, 8 Kinder Hypothyreose ohne Struma. Von diesen 15 Kindern fanden sie bei neun weitere schilddrüsensichere Verwandte. Bei drei Müttern bestand ein auffallender Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Morbus Basedow und der Gravidität. In der Geschwisterschaft eines Kindes war noch ein Bruder mit kongenitaler Hypothyreose. Eine Ver - gleichsgruppe fehlt.

v.Harnack(1957)untersuchte an weiteren 32 Kindern mit Hypothyreose die genetische Bedingtheit dieser Krankheit und ging auch auf die peristatistischen Faktoren ein. Er fand 31mal einfache Struma,25(9)mal Hyperthyreose und 6(3)mal Hypothyreose.Das bedeutet eine familiäre Belastung bei den erkrankten Kindern von über der Hälfte gegenüber einer Belastung von nur 20% bei den gesunden Kindern.Die Mutter war 13mal betroffen bei den Patienten und 8mal bei den Probanden.Andere Verwandte als die Mutter waren 25mal bzw.10mal betroffen. Eine vorwiegend auf die Mutter beschränkte Belastung lag also nicht vor.

Henning Jepsen Andersen(1960)verzeichnete unter 17Kindern mit Hypothyreose und Kropf 8mal familiäre Belastung.In einem Falle war noch ein älterer Bruder und in einem anderem Falle waren eine Schwester und ein Bruder mit der gleichen Erkrankung behaftet(Synthesestörung).Bei den 24 Kindern mit Athyreose und den 14 Kindern mit sublingualer Thyreoidea wurden keine näheren Angaben gemacht.Vergleichsuntersuchungen liegen nicht vor,wie auch nicht bei Beierwaltes (1961).

Sowohl beachtenswerte Arbeiten wurden von Uzan(1955),Mosbeck und Mitarbeiter(1957),sowie von Bernheim u.Mitarbeiter(1957) geliefert.

Uzan(1955)untersuchte 25Familien von Kindern mit angeborener Hypothyreose und fand bei 17 Kindern Schilddrüsenerkrankungen in der Familie. Bei 13 sah er Morbus Basedow,5mal davon bei der Mutter.In 4 Familien litt außer den Kindern noch eine andere Person an angeborener Hypothyreose,in einem Fall eine Schwester,in drei weiteren Fällen entferntere Verwandte. Bei der Bestimmung des PBJ(nach Barker,J.Clin.Endocr.Invest 30,55/1951)fand Uzan bei 12 der 22 untersuchten Verwandten erhöhte Werte von 13-15gamma% gegenüber einer Norm von 4 - 10gamma%. Er wertete dies als ein Zeichen der Überaktivität der Schilddrüse bei klinisch Gesunden.Er schloß daraus, die kongenitale Hypothyreose sei erblich bedingt und trete unter dem Einfluß eines dominanten Gens auf.

Die Heterocygoten hätten entweder M.B.,Struma,toxisches Adenom oder einfache Struma oder einfache biochemische Veränderungen im Blut.

Die Homocygoten litten an kongenitaler Hypothyreose.

Mosbech, Bartels und Uhrbrand (1957) bestimmten daraufhin das Plasmaprotein bei 22 Gesunden. Es waren Eltern von fünf Patienten mit angeborener Hypothyreose und die Eltern von 6 Patienten mit Morbus Basedow. Die Bestimmung erfolgte ebenfalls nach Barker. Sie fanden Normalwerte von $3,9 - 7,9 \text{ gamma\%}$ (durchschnittlich $5,6 \text{ gamma\%}$). In keinem der 22 Fälle erhielten sie erhöhte PBJ-Werte. Damit meinten sie die Hypothese von Uzan widerlegt zu haben. Das untersuchte Krankengut ist aber noch viel zu klein als daß allgemein Gültiges damit ausgesagt werden könnte.

Bernheim, Chambron, Uzan und Berger (1957) diagnostizierten mit Hilfe von J131 50 kongenitale Hypothyreosen. Zwei Kinder waren Geschwister. Es blieben also 49 Familien zur Untersuchung. Sie fanden: 1.) Schilddrüsenerkrankungen bei den Familienmitgliedern in 24 von 49 Fällen; 2.) Die Mütter und Väter, die klinisch gesund waren, wiesen gesteigerte Jodanreicherung als Zeichen der Überfunktion der Schilddrüse auf. 3.) Von den 24 untersuchten Brüdern und Schwestern wiesen nur zwei einen normalen Jodstoffwechsel auf.

Aus diesen klinischen und biochemischen Befunden schließen diese Autoren mit Recht auf einen genetischen Faktor bei der Entstehung der kongenitalen Hypothyreose, sowie bei der Gegenüberstellung ihrer Ergebnisse mit denen von Bartels (1941) auf die genetische Einheit der verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen.

Bartels fand bei den Familien von Patienten mit Morbus Basedow ebenfalls in der Antecedenz gehäuftes Vorkommen von Erkrankungen der Schilddrüse, u. z. vorallem einfache Struma, wie auch Struma mit Exophthalmus.

Für den Übertragungsmodus diskutieren sie die bereits bei Uzan (1955) erwähnte Möglichkeit.

Eine Aufstellung, aus der die Anzahl der untersuchten Kinder die Methodik, der Prozentsatz der Familienbelastung sowie die Ergebnisse der Kontrollgruppen der zitierten Autoren ersichtlich sind, bringt Tab.7.

Tab. 7:

		Fälle bel.%		Kontr.gr.		Methode
Horst, vHarnack	1953	15	20	-	-	J131
Herrman	1951	41	5	-	-	
Childs, Gardner	1954	88	27	78	13	
Uzan	1955	25	68	-	-	J131
Bernheim	1956	49	49	168	17	J131
vHarnack	1957	32	62	200	20	
Andersen	1960	17	47	-	-	J131
Beierwaltes	1961	50	20	-	-	J131
Zabransky	1963	33	66	35	15	
		350	40%	481	17%	

Aus der Zusammenstellung der verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen bei den Verwandten von 350 Kindern mit angeborener Hypothyreose (Tab.8) geht hervor, daß sich Strumen:Hyperthyreosen:M.B.:Hypothyreosen wie 4:2:1:1 verhalten.

(M.B. = Morbus Basedow)

Tab.8:Häufigkeit der verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen bei den Verwandten von 350 Kindern mit kongenitaler A- bzw. Hypothyreose.

	Struma Hyper- thyreose	M.B.	Hypo- th.	Hypoth.gleichar- Struma tige Strkr
Horst, vilmack	3	4	-	3 - 1
Herrman	4	-	-	- 1
Childs, Gardner	3	7	-	11 - 2
Uzan	-	-	13	- - 4
Bernheim	28	-	5	- - 1
vilmack	31	25(9)	-	6(3) - -
Andersen	7	-	1	- - 2
Beierwaltes	7	-	1	- - -
Zabransky	29(3)	11(4)	5	2(1) 3 -
	112(3):48(13): 25(:22(4): 3			
	= $\frac{4}{-} : \frac{2}{-} : \frac{1}{-} : \frac{1}{-}$			

Die Mutter ist, wie Tab.9 zeigt, in 59(3) von 350 Fällen belastet(=17%), der Vater dagegen nur in 8 Fällen(2%).

Tab.9: Häufigkeit der väterlichen und mütterlichen Belastung

	<u>Fälle</u>	<u>Mutter</u>	<u>Vater</u>
Horst, vHarnack	15	6	-
Herrman	41	-	-
Childs, Gardner	88	5	2
Uzan	25	5	-
Bernheim	49	10	2
vHarnack	32	13	-
Andersen	17	2	-
Beierwaltes	50	8	1
Zabransky	33	10(3)	3
	350	59(3)	8
		= 17%	2%

Die mütterliche Seite ist nach Tab.10 von 61 Familien 3 mal sooft befallen wie die väterliche.

Tab.10: Häufigkeit der Belastung der mütterlichen und der väterlichen Seite von 114 hypothyreotischen Kindern.

	<u>Fälle</u>	<u>bel.F.</u>	<u>mü.Seite</u>	<u>vä.Seite</u>
Horst, vHarnack	15	9	9	-
Bernheim	49	24	16	8
Andersen	17	6	5	1
Zabransky	33	22	18	6
	114	61	48	: 15
			=	<u>3 : 1</u>

Gleichartige Erkrankung bei den Verwandten

Tritt eine Erkrankung gehäuft bei Familienangehörigen auf, so kann man dies -exogene Noxen wie beim endemischen Kretinismus ausgeschlossen- als einen Beweis für deren Erbllichkeit annehmen.

Über das Vorkommen von Athyreose bzw. Hypothyreose bei mehreren Familienmitgliedern berichten (anatomische Dysgenesie) ua: Paterson (1898; zwei Geschwister; ein drittes Kind war gesund) Gordon (4 mal waren 3 Personen, 14 mal 2 Personen einer Familie erkrankt); Zoepffel (1922; 3 Geschwister); Moro (1923; 2 Geschwister); Watson, Gibson (1924; 2 Geschwister); Shelton (1931; Mutter und 4 Kinder); Hill (1934); Bronstein (1943; jeweils 3 Geschwister in 2 Familien); Herrmann (1941; 2 Brüder; 2 Cousinsen der Mutter ersten Grades hatten zudem eine Struma, wie auch eine Tante mütterlicherseits, sowie die älteste Schwester. Die Eltern und 4 Brüder waren gesund); v. Harnack (1953; 2 Brüder); Childs, Gardner (1954; in einer Familie 3 Geschwister, in einer anderen war noch die Cousine betroffen) Uzan (1955; 4 Familien: 2 Schwestern in einem Fall, in den 3 anderen Familien war jeweils noch ein entfernter Verwandter erkrankt); Bernheim u. Mita. (1956; 2 Geschwister); Murray 1 Herthoge (jeweils 2 Geschwister); Ainger, Kelley, Sutherland (1960; 1 Mutter mit Myxödem gebar 3 Kinder, die bereits bei der Geburt deutliche Zeichen von Hypothyreose aufwiesen).

Das sind insgesamt 28 Familien, in denen 2 Personen (meist Geschwister), 10 Familien, in denen 3 und je 1 Familie, in der 4 bzw. 5 Personen (Mutter und Kinder) an anatomischer Dysgenesie erkrankt waren. Von den 350 angeführten Familien waren 36% mit mehr als einer erkrankten Person.

Da die Diagnose bei den meisten aber nur auf Grund klinischer Symptome gestellt worden war, ist es durchaus möglich, daß sich unter ihnen auch Kinder mit Hormonsynthesestörungen befinden. Seit Sutherland u. Mita. (1960) bei einer Mutter mit Myxödem und deren drei ebenfalls myxödematösen Kindern Autoantikörper und einen cytotoxischen Faktor im Blut nachwiesen, muß an diese Möglichkeit auch bei den anderen Familien gedacht werden

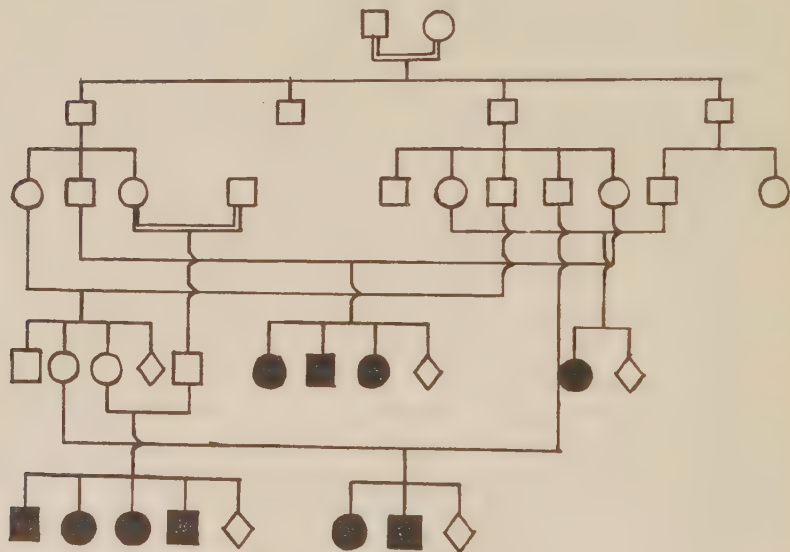
Anders liegen die Verhältnisse bei den Synthesestörungen. Die Diagnose wurde in diesen Fällen mit J131-Untersuchungen gestellt. Antigen-Antikörper-Reaktionen konnten bisher bei dieser Form nicht nachgewiesen werden.

Lelong u. Mita. (1956) stellten 48 Fälle der Literatur zusammen und fanden in 35 Familien gleichartige Synthesestörungen bei mehreren Familienmitgliedern. In 11 Familien waren 2-5 Geschwister erkrankt. Lerman (1946) beschreibt 2 kropfige Brüder, Stanbury und Hedger (1950) berichten von einer Familie, in der die Eltern blutsverwandt waren (Cousins ersten Grades) und vier kropfige hypothyreotische Kinder hatten unter insgesamt sieben. Hubble (1953) beschreibt ebenfalls 4 kropfige Geschwister in einer Familie. Stanbury u. Mita. (1955) wiesen bei 2 Brüdern, die noch ein gesundes Schwesterchen hatten, Deiodasemangel nach. Auch bei einigen nicht hypothyreotischen Familienangehörigen fanden sie den gleichen Fehler. Die Mutter wie auch die Schwester, eine Tante und eine Cousine hatten zudem eine einfache Struma und eine verminderte Deiodination. Stanbury, Chella, Pitt-Rivers (1955) fanden gestörte Tyrosinkopplung bei 2 Schwestern. Jerner, Block, Mandl (1960) gelang es, ein abnormes Jodprotein bei einem 6 Jahre alten Jungen mit Kröpf, bei dessen 20 Jahre alten Schwester ohne Kropf und einer 59 Jahre alten Cousine (einem kropfigen Kretin) nachzuweisen. Andersen, H.J. (1960) diagnostizierte Synthesestörungen bei 2 Brüdern sowie 3 Geschwistern einer anderen Familie (2 Jungen, 1 Mädchen). Rupp, Chavarria, Pashteis (1960) berichten von 2 Schwestern mit Hypothyreose und Kropf.

J. Hutchison und E.M. McGirr (1956) untersuchten mit der J131-Methode 13 Kinder mit kongenitaler Hypothyreose und Kropf. Es handelte sich um 5 Jungen und 8 Mädchen. Drei Kinder stammten aus verschiedenen Familien, zwei aus einer Familie (sie hatten verschiedene Väter). 8 Kinder entstammten einer aus Perthshire kommenden Kesselflickerfamilie, die ohne festen Wohnsitz in Schottland lebte.

Unter den 31 Mitgliedern dieser Sippe befanden sich insgesamt 10 Personen, die den gleichen Fehler in der Hormonsynthese aufwiesen. Dabei fällt vor allem der hohe Grad der Blutsverwandtschaft auf. Die Autoren schließen aus diesem "Natur-experiment" auf ein autosomales recessives Gen.

Familial contribution of goitrous cretinism in two highly inbred generations of Scottish tinkers (nach Hutchison und Mc.Girr, Lancet I, 1956, 1035; abgeändert nach Hands 1959)



○ = ♀

□ = ♂

◇ = Geschlecht unbekannt

● } Hypothyreose
mit
■ } Struma

□ ○ = blutsverwandte
Ehen

Zwillingstudien

Dorff(1934)beschrieb diskordantes Verhalten der Schilddrüsenfunktion bei zweieiigen Zwillingen.Der eine der 17 Monate alten Zwillinge litt an kongenitaler Hypothyreose ohne Kropf.Der andere Paarling war gesund.Unter dem eigenen Krankengut befindet sich ebenfalls ein Zwillingsskind,ein Mädchen(Mr.S),dessen Zwillingsbruder gesund ist.

Diskordantes Verhalten bei eineiigen Zwillingen berichtete v.Harnack(1955).Es handelte sich um zwei Mädchen,deren Mutter im dritten Monat eine starke Schilddrüsenvergrößerung an sich feststellte,sowie große Erregung und Gewichtsverlust.Klinisch und mit J131 wurde ein M.D. diagnostiziert .Vor der Zwillingspaar entwickelte sich ein Mädchen viel schlechter.Es war langsamer in seinen ganzen Lebensäußerungen erbrach viel und litt an Obstipation und anderen Symptomen einer Hypothyreose.Vorgestellt wurden die Kinder im Alter von 2 1/4 Jahren.Die Schwester entwickelte sich normal. Die Untersuchung mit J131 erbrachte bei der Patientin erst nach TSH-stimulierung geringfügige Jodanreicherung.V.Harnack erklärt das diskordante Verhalten der eineiigen Kinder mit unterschiedlichen Ernährungsbedingungen in utero.

Weitere Berichte liegen von Grebe(1922),Komai T. (1934)vor. J.Markany und Th.K.Selkirk (1955)berichteten ebenfalls von einem eineiigen Zwillingsspaar,von dem das eine Mädchen an Hypothyreose litt,das andere aber gesund blieb.Die Mutter der Kinder war seit 12 Jahren mit Schilddrüsenhormon behandelt worden.Sie war in ihrer Jugend übergewichtig gewesen , hatte gedunsenes Gesicht und schien "ohne Energie"zu sein .Eine Fehlgeburt war dieser Schwangerschaft vorausgegangen .Eine Tante litt an einzelnen Symptomen der Hypothyreose.

Zusammenfassung:

(1) Geschlechtsverhältnis:

	♀ : ♂
bei anatomischer Dysgenese	2:1
bei Synthesestörungen	1:1

(2) Geburtsstermin: ist häufiger verspätet als bei Gesunden.

(3) Geburtsgewicht: liegt bei Kindern mit Hypothyreose im Durchschnitt höher als bei Gesunden. Es ergibt sich eine zweigipfelige Kurve, welche zwei Gruppen von Kindern darstellt mit verschieden starker Schädigung durch den bereits intrauterin wirksam gewordenen Hormonmangel.

(4) Verlauf der Schwangerschaft: ist im Allgemeinen mit nicht mehr Komplikationen verbunden als es normalerweise der Fall ist. Medikamente, die man eventuell ursächlich mit der angeborenen Hypothyreose in Verbindung bringen könnte, wurden von keiner der Mütter genommen. Röntgenaufnahmen wurden nicht gemacht. Die Entbindung verlief durchwegs normal. Anomale Lagen wurden nicht häufiger als normal beobachtet.

(5) Aborte werden von den Müttern nicht öfter angegeben.

(6) Schilddrüsenerkrankungen bei den Verwandten: wurden

a) 2 1/2 mal sooft als bei den Verwandten von Probanden gefunden.

In den Familien von 35 Hypothyreotischen Kindern fand man in 40% Schilddrüsenerkrankungen bei den Verwandten bei den 481 untersuchten Familien von schilddrüsengesunden Kindern nur in 17%.

b) Strumen: Hyperthyreosen: M.B. : Hypothyreosen verhielten sich wie 4:2:1:1.

c) Die Mutter war in 59(3) von 350 Fällen betroffen, der Vater nur in 8 Fällen.
Die Mutter war also 7,5 mal sooft betroffen wie der Vater.

d) Von 114 Fällen ist die mütterliche Seite 48mal, die väterliche Seite nur 15mal betroffen.

- (7) Gleichartige Erkrankung bei den Verwandten findet man sowohl bei der anatomischen Dysgenese als auch bei den Synthesestörungen.
Es werden 40 Fälle von anatomischen Dysgenese und 45 Fälle von Synthesestörungen bei mehreren Familienmitgliedern zitiert.
Von den 350 untersuchten Kindern haben 3% gleichartige Erkrankung in der Familie.
- (8) Das gehäufte Vorkommen von gleichartigen Synthesestörungen in einer Sippe mit hohem Grade von Blutsverwandtschaft läßt ein autosomales recessives Gen für diese Art der angeborenen Hypothyreose vermuten.
Inzucht hat vermehrtes Vorkommen von Synthesestörungen dieser Art zur Folge.
- (9) Diskordantes Verhalten von ein- und zweieiigen Zwillingen wird beschrieben.
- (10) Bei klinisch gesunden Familienangehörigen hypothyreotischer Kinder fand man gesteigerten Jodumsatz mit gesteigerter Jodanreicherung der Thyreoidea und erhöhten Hormonjodwerten als Zeichen einer gesteigerten Aktivität der Drüse.
Die Homocygoten sollen an Hypothyreose, die Heterocygoten an einer anderen Schilddrüsenerkrankung leiden.

Teil II

Möglichkeiten der gegenseitigen Beeinflussung von Mutter und Kind auf diaplacentaren Wege

1. Fetale Schilddrüsenentwicklung

Die Epithelzellen erscheinen in der 3.Fetalwoche, Follikel und Kolloid in der 13.-14.Woche. Wie Elmer und Scheps (1935) nachgewiesen haben, tritt das Thyroxin ebenfalls zu dieser Zeit in Erscheinung. Chapman (1948) verabreichte an Gravide kurz vor einem abortus provocatus J131 und sah dieses in der fetalen Schilddrüse angereichert, was ebenfalls auf Thyroxinbildung der Drüse vom 3.-4.Monat an hinweist. Holges (1955) erhielt das gleiche Ergebnis. McGirr und Hutchison (1953) wiesen Thyroxin in der 14.Woche nach.

2. Placentanzusatz für Jod, Thyroxin, Trijodthyronin, TSH.

Jodid kann, wie Chapman nachwies, die Placenta überschreiten. Tierversuche machen es zudem wahrscheinlich, daß die Placenta das Jodid anzureichern vermag.

Thyroxin und Trijodthyronin gehen mit der alpha-4-Globulinfraktion des Serums eine reversible Verbindung ein. Zwischen dem freien Hormonjod und dem proteingebundenen besteht ein Gleichgewicht (J. H. Dowling, J. Clin. Endocr. and Metab. Vol. 16/1956; Horst und Schuhmacher, Klin. Wchschr. 32, 361/1954). Das frei im Serum vorhandene Thyroxin und Trijodthyronin scheint das an der Körperzelle wirksame Teil zu sein. Er geht bei Tierexperimenten sehr langsam auf den Fet über. Postel, Hirvonen, Lybeck (1956) sowie Peterson und Joung (1952), u. a., konnten dies bei Meerschweinchen nachweisen. Grumbach und Werner (1956) verabreichten an Gravide in verschiedenen Zeitabständen der Gravidität J131-markiertes Thyroxin nachdem sie mit Jodid in hohen Dosen die fetale und mütterliche Schilddrüsenaktivität blockiert hatten. Dann bestimmten sie das präzipitable Serumjod. Es zeigte sich, daß wenige Stunden nach der Applikation des J131-Thyroxin dieses nur 2-8% des mütterlichen Anteils ausmachte. Nach 198 Stunden jedoch hatte es bereits 49% erreicht.

Nach diesem Experiment kann das Thyroxin die Placenta überschreiten, wenn auch sehr langsam und nur in kleinen Mengen. Ob man die Versuche von Glaubach(1934), Döderlein(1927) und Grumbrecht(1930), die trächtigen Ratten und Meerschweinchen TSH einspritzten, worauf es, nach der Meinung dieser Autoren, zur Thyroxinvergiftung und zum intrauterinen Fruchttoad kam, als einen weiteren Beweis für die Placentarpassage des Thyroxins ansehen kann, ist zweifelhaft.

TSH -Übertragung von der hyperthyreotischen Mutter auf den Föt wird von vielen Autoren für die fetale Kropfentwicklung vornehmlich gemacht(Hessner 1954). Tierversuche zeigen verschiedene Ergebnisse. Zum Teil sprechen sie dafür zum Teil dagegen. Nikitovitch M. und Knäbil E.(1955) entfernten bei graviden Ratten die Schilddrüse. Nach exogener Zufuhr von TSH bekamen sie aber nicht die erwartete Schilddrüsenhyperplasie bei den Feten. Daß das TSH in diesen Fällen nicht die Placenta überschritten hatte, konnten auch andere Autoren zeigen(Peterson, Joung 1952; Marine, Kimball 1921; Grobmann 1952). Da bei diesen Tieren aber andere placentare Verhältnisse vorliegen als beim Menschen, darf man, wie bei allen diesen Tierversuchen, nicht ohne Weiteres die Ergebnisse auf den Menschen übertragen.

Beim menschlichen TSH muß man zwei Faktoren unterscheiden:

1. einen Wachstumsfaktor, 2. einen Exophthalmusfaktor.

Für die Placentarpassage des letzten bringt v.Harnack(1957) ein Beispiel. Er berichtet von einer 36 Jahre alten Frau, die an H.B. litt, der mit J131 behandelt worden war. Als sie ein Jahr darauf schwanger wurde, gingen die Zeichen der Hyperthyreose zurück, während ein ausgeprägter Exophthalmus auftrat. Der 3040g schwere Junge der Frau hatte einen deutlichen Kropf und beidseitigen Exophthalmus. Alle diese Symptome nahmen kontinuierlich ab. v.Harnack führt an, Thyroxin allein diese Erscheinungen nicht verursacht haben kann. Da sie schon bei Geburt bestanden und immer mehr abnahmen, schließt er mit Recht auf eine diaplacentare Passage des Exophthalmusfaktors. Keynes G.(1952) machte eine ähnliche Beobachtung. Nach der Thyreosektomie zeigten sich bei einer vorher thyreotoxischen Frau verstärkte Exophthalmuserscheinungen, weshalb eine bilaterale Sympathektomie durchgeführt wurde. Später wurde die Frau gravide und brachte ein klinisch nicht hyperthyreotes Kind zur Welt, das an beidseitigen Exophthalmus litt.

Medikamente wie Thiouracile und Jodide können nach zahlreichen Berichten ebenfalls auf den Fet einwirken. Kydd (1930 J. Clin. Invest. 29:1033) berichtet von einer hyperthyreotischen Schwangeren, die in großen Mengen Thiouracile zu sich genommen hatte. Das Kind wies bei der Geburt einen Kropf auf. White (J. Obst. and Gyn. Brit. Emp. 21:231/1921) konnte bei Ratten durch Gaben von Propylthiouracilen Hyperplasie der fetalen Schilddrüse bewirken. Elphinstone (Lancet 1:1281/1953) hat einen Fall beobachtet und 10 Fälle aus der Literatur zusammengestellt, bei denen nach der Applikation dieser Stoffe an die Mutter Myxödem beim Kind auftrat. Die Symptome bildeten sich in allen Fällen allmählich zurück. Die geistige Entwicklung aber ließ sich nicht normalisieren. Astwood (1951) konnte bei 22 Fällen, die ebenfalls mit derartigen Medikamenten behandelt worden waren, keinerlei Schäden bei den Kindern erkennen.

Der TSH-Spiegel in Serum ist auch bei Thyreotoxikosen relativ niedrig. Für die Entwicklung einer Struma beim Fet spielt dieses ursächlich kaum eine Rolle. (Bongiovanni 1956) So überrascht es nicht, daß die Kinder solcher Mütter meistens physisch gesund sind, geschädigte Feten aber seltener beobachtet werden. Häufiger liegt die Ursache in der Applikation von antithyreoidalen Substanzen. Nach Bongiovanni 1956 erreicht das kropferzeugende Agens diaplacentar die fetale Blutbahn und stört die Thyroxinbildung in der fetalen Drüse. Dadurch kommt es zu einer gesteigerten TSH-Produktion der Hypophyse, die ihrerseits zur Schilddrüsenhyperplasie führt.

Jodide führen i. A. nicht zur Kropfbildung. Doch hat man nach Verabreichung großer Mengen öfter beim Kind einen Kropf gesehen.

Eine Zusammenstellung aus Fällen der Literatur und eine Übersicht über die Häufigkeit und die Kombination von mütterlicher und kindlicher Schilddrüsenstörung bringt Varnack (1957). Nach Thiouracilbehandlung sieht man nach dieser Tabelle die häufigsten Störungen beim Kind.

<u>Mutter</u>	<u>Kind</u>		
	<u>Struma</u>	<u>Hyperth.</u>	<u>Myxödem</u>
Hyperthyreose mit Thiouracilen behandelt	18	3	2
Jodtherapie (z.T. bei Hyperthyreose)	6	-	-
Persistierender Exophthalmus nach Thyreoektomie	-	5	-
Hyperthyreose nur symptomatisch behandelt	-	3	4
Myxödem	-	-	4
			I

3. Veränderungen der Schilddrüse in der Gravidität

In der Schwangerschaft zeigen sich bei der Graviden physiologischerweise vielerlei Veränderungen der Schilddrüsenfunktion.

- 1) Die Drüse wird größer
- 2) Der GU ist erhöht
- 3) Das Schilddrüsenhormon im Blut ist vermehrt, ohne daß die Gravide sonstige Zeichen einer Hyperthyreose aufweist.
(Heineman, J. Clin. Invest. 27/1952)
- 4) Die Radiojodaufnahme der Thyreoidea ist gesteigert (Pochin, Clin. Sci. 11:441/1952)
- 5) Die Konzentration der Albumine nimmt um 1 gamma-% ab, die alpha-1-Globuline sowie die alpha-2 und beta-Globuline nehmen leicht zu im Vergleich mit den Werten von Nicht-graviden (Longworth, Curtis, Pembroke: J. Clin. Invest. 24:46/1945). Das bedeutet eine Zunahme der thyroxinbindenden Proteine, worauf auch die erhöhten Werte für PBJ und BEJ zurückzuführen sind. Ab der 8. Woche nach der letzten Menstruation steigt das BEJ normalerweise auf 5,5 gamma/100ml und das PBJ auf 6,2 gamma/100ml. Nach Lum J. und Man E.B. (1955) kann das fehlende Ansteigen des Hormonjods ein Zeichen sein dafür, daß die bestehende Schwangerschaft mit Abort enden wird.

In der Gravidität besteht also physiologischerweise ein Hyperthyreoidismus, ohne daß die Schwangere sonst klinische Symptome einer Hyperthyreose zeigen müßte. Da dieser auf den vermehrten thyroxinbindenden Proteinen beruht, nehmen die Zeichen einer bereits vor der Gravidität bestehenden Hyperthyreose in dieser Zeit ab, kehren aber nach der Entbindung nach 1-2 Monaten wieder.

Die Hyperthyreote Schwangere benötigt also weniger antithyreoidalen Substanzen. Auf diese Tatsache ist bei der Behandlung dieser Patientinnen zu achten (Man, Heineman, Johnson, Le-ara, Peters 1951; Bongiovanni 1956; Man 1958).

4. Studien an Kindern von Müttern mit Schilddrüsenerkrankungen.

Man und Mita. (1958) untersuchten die Kinder von 19 Müttern, von denen vier wegen Hypothyreose, fünf wegen Hyperthyreose in Behandlung waren. Die übrigen neun waren zwar euthe-roid, sie erhielten aber während der Gravidität getrocknetes Schilddrüsenhormon, da eine längere sterile Periode bzw. Aborte vorausgegangen waren. Sie untersuchten das BEJ im Serum des mütterlichen Blutes und im Nabelschnurblut zur Zeit der Entbindung, am 2. Tag und am 5. Tag p.p. (BEJ-Bestimmung nach Man 1954). Die Werte stimmten gut überein mit den von Danowsky und Mita. 1951 veröffentlichten statistischen PBJ - Analysen. Sie fanden, daß die Werte des PBJ in den ersten Lebenswochen viel höher liegen als in den Stunden nach der Geburt. Die Mittelwerte für das PBJ bei 27 Säuglingen in der letzten Hälfte der ersten Woche betragen $10,9 \pm 1,8$ gamma%. Man und Mita. sehen in den BEJ-Werten, die am 4. und 5. Tag unter 7 gamma% liegen Hypothyreose. Bei den Werten über 13,2 gamma% liegt ihrer Meinung nach Hyperthyreose vor. Fehlendes Ansteigen der BEJ-Werte in den ersten fünf Tagen p.p. - gemessen an der Nabelschnurkonzentration bei der Entbindung - kann demnach die Diagnose schon zu einem Zeitpunkt ermöglichen, da klinisch noch keine Symptome bestehen.

Kinder hyperthyreotischer Mütter sind meist physisch gesund. Die TSH-Werte im mütterlichen Blut sind nicht stark

erhöht. Ein Einfluß auf die fetale Schilddrüsenentwicklung wird wahrscheinlich nur in geringen Maße -wenn überhaupt - ausgeübt.

Kinder A-bzw. Hypothyreotischer Mütter können sich normal entwickeln, wenngleich dies selten ist. In der Literatur wird von 24 Schwangerschaften bei 16 unbehandelten mykodematösen Frauen berichtet. Diese 24 Graviditäten endeten mit 3 Aborten, 1 Frühgeburt, 7 Kindern, die tot zur Welt kamen bzw. im frühen Säuglingsalter starben, 2 Mykodemien, 4 geistig unterentwickelten Kindern und 2 normalen, gesunden Kindern. 5 Kinder werden ungenau beschrieben (zitiert nach Man 1958). Parkin und Green (1943) berichten über einen Fall von Kretinismus, 2 mit juvenilem Mykodem und 3 mit Mykodem im Erwachsenenalter. Die Kinder dieser Frauen boten alle nichts Auffälliges.

Hodges und Mita. (1952) machen ähnliche Beobachtungen. Von 6 Kindern einer mykodematösen Mutter war eines völlig gesund. Die Autoren meinen allerdings, dies sei auf die in dieser Gravidität eingesetzte Substitutionstherapie zurückzuführen. Die Schilddrüsenfunktion der anderen vier Kinder wurde genau geprüft und als normal befunden. Die geistige und körperliche Entwicklung dieser vier war aber verzögert. Ein Kind war debil, eines mongoloid-imbecill. In diesen Fällen war trotz des erhöhten TSH-Spiegels im mütterlichen Blut dieses nicht auf den Feten übergegangen, wie auch umgekehrt das fetale Thyroxin nicht die mütterliche Drüse unterstützt hat.

5. Die fetale Schilddrüsenfunktion

Bezüglich der fetalen Schilddrüsenfunktion stehen sich zwei Parteien gegenüber, die im Wesentlichen die Ansicht von Dorff (1943) bzw. von Kocher (1892) teilen. Dorff beschrieb diskordantes Verhalten bei zweieiigen Zwillingen. Die fehlende Knochenkernentwicklung am distalen Femur- und am proximalen Tibiaende weist nach Dorff auf eine fetale Entwicklungshemmung hin. Beim gesunden Paarling waren diese Knochenkerne ja normal entwickelt.

Er schloß daraus, daß der Fet normalerweise von seiner eigenen Schilddrüsenfunktion abhängig ist. "Es besteht eine unabhängige fetale Schilddrüsenaktivität. Es gibt wahrscheinlich keinen Übertritt von mütterlichen Hormonen durch die Placenta und auch nicht umgekehrt von fetalem Hormon." Kocher dagegen vertrat die Meinung, daß die mütterliche Drüse den kindlichen Bedarf deckt.

Nach Grumbach und Werner (1956) muß die Placentarpassage von Thyroxin in kleinen Mengen für möglich gehalten werden. Vergleichende Untersuchungen von mütterlichem Blut und Nabelschnurblut zeigen nach Shaver, Cook und Man (1956), Picke-ring (1958) u.a., daß die Konzentration des hormonegebundenen Jods in beiden etwa gleich ist.

Mc Clendon und Mc Lennan (1958) bestimmten fraktioniertes und proteingebundenes Thyroxin bei Neugeborenen und Graviden. Die Konzentration an freiem Thyroxin war dabei im Feten höher. Die Autoren werteten dies als Zeichen der fetalen Schilddrüsenaktivität.

Die Tatsache, daß gesunde Kinder von hypothyreotischen Mütterneugeborenen werden können, zeigt, zeigt, daß die fetale Drüse in der Lage ist, den eigenen Bedarf zu decken.

Daß die mütterliche Thyreoidea den a- bzw. hypothyreoten Fet nicht ausreichend kompensatorisch auf die Placentarwege mit Schilddrüsenhormon versorgt, wird umgekehrt aus offensichtlich intrauterin gesetzten Schädigungen durch den Hormonmangel ersichtlich. So kann man die fehlende Knochenkernentwicklung am distalen Femur- und proximalen Tibiaende, aber auch das überdurchschnittlich hohe Geburtsgewicht der Kinder als derartige Schädigungen ansehen.

Das relativ späte Auftreten der ersten Symptome kann man nicht dadurch erklären, daß der Säugling durch die Muttermilch Hormone zugeführt bekäme. Berichte der Literatur (Andersen 1960) zeigen, daß zwischen Kindern kein Unterschied besteht hinsichtlich ihrer Schilddrüsenfunktion und den Auswirkungen bei deren Ausfall, ob sie nun längere oder kürzere Zeit gestillt worden waren.

Jodide gehen in die Milch über. Thyroxin aber kann auch bei

sehr hoher Konzentration im mütterlichen Blut-wenn überhaupt nur in Mengen in die Milch gehen, die sich mit bisherigen Methoden nicht bestimmen lassen (Horst 1953).

Da die Feststellung krankhafter Zeichen beim Säugling von der Aufmerksamkeit und Intelligenz der Mutter oder anderer das Kind versorgender Personen abhängig ist, können die ersten objektiven Symptome einer Hypothyreose schon längere Zeit bestehen, ehe sie überhaupt erkannt werden. Nur so ist es verständlich- wie es am eigenen Krankengut beobachtet werden mußte- , daß Eltern mit Kindern zur Untersuchung kommen, die das Vollbild einer Hypothyreose bieten.

Andererseits wird auch vielfach die Beobachtung gemacht, daß die Symptome der Hypothyreose bereits seit Geburt bestehen.

Mit H.J. Andersen (1960), Smith (1953), u.a. Autoren muß man deshalb annehmen, daß zwar Thyroxin der Mutter diaplacentar in kleinen Mengen in die Blutbahn des Feten übergehen kann und die Ansprüche des Embryo in den ersten Monaten zufriedenstellt. Später aber, wenn die fetale Drüse funktionstüchtig geworden ist- ab dem 3.-4. Monat- reicht diese Substitution nicht mehr. Der Fetus deckt seinen Bedarf dann selbst. Das von der Mutter kommende Hormon stellt nach Andersen möglicherweise ein Stimulus dar für die Hormonproduktion der fetalen Drüse.

Hormon wird dem Säugling nicht durch die Muttermilch zugeführt. Die Möglichkeit eines "Hormondepots" ist schlecht vorstellbar. Smith (1953) stellt dem die Alternative entgegen, daß durch den gesteigerten Bedarf an Hormon mit zunehmendem Alter der hypoplastische Schilddrüsenrest nicht mehr in der Lage ist, genügend Hormon zu produzieren, während in utero seine Leistungsfähigkeit gerade ausreichte. Daß ein hypoplastischer Rest der Thyreoidea durch dauernde Überforderung atrophisch werden kann, ist zudem seit langem bekannt.

Zusammenfassung:

- (1) Von der 14. Schwangerschaftswoche an ist die fetale Schilddrüse funktionstüchtig.
- (2) Jodid erhält der Fötus diaplacentar von der Mutter.
- (3) Thyroxin kann wahrscheinlich in kleinen Mengen die Placenta durchschreiten. Diese reichen aber nicht aus, um den Bedarf des a-bzw. hypothyreotischen Fötus immer voll zu decken.
- (4) Die Verhältnisse beim TSH sind noch unklar. Tierversuche erbringen nicht die gleichen Ergebnisse. Übertritt des Exophthalmusfaktor wird berichtet. Der Wachstumsfaktor soll für die fetale Kropfbildung verantwortlich sein, wird aber in seiner Wirkung überschätzt.
- (5) Thiouracile, Jodide, u.ä. Stoffe können bei hoher Dosierung beim Fötus Kropf erzeugen.
- (6) Die physiologischen Veränderungen der mütterlichen Schilddrüse in der Gravidität werden skizziert. Die Zunahme der thyroxinbindenden Proteine in der Gravidität führt zu einem erhöhten Hormonjodspiegel im Blut der Graviden. Dadurch nehmen die Symptome einer Hypothyreose ab.
- (7) Studien an Kindern von Müttern mit Schilddrüsenerkrankungen zeigen:
 - a) Kinder hyperthyreotischer Frauen sind meist gesund.
 - b) Kinder hypothyreotischer Frauen können sich normal entwickeln. Sie sind aber -falls körperlich gesund- meist geistig minderwertig.
- (8) Hyperthyreose stellt sich während der Gravidität nur selten ein (Javert :in 0,076%; 1940).
- (9) Die fetale Schilddrüsenfunktion wird diskutiert, die Meinungen von Dorff und Kocher gegenübergestellt.

A u t o - A n t i - K ö r p e r und ihre diaplacentare Über- tragung.

Roitt, Doniach, Campell und Hudson wiesen 1956 als Erste bei Patienten mit Hashimoto-Struma Autoantikörper nach. Doniach und Roitt konnten 1957 in den Sera von sechs Patienten mit spontanem nicht kropfigen Myxödem Thyreoglobulin-Präzipitine finden. Tierversuche (Rose und Witebsky 1956) mit Kaninchen, die man aktiv mit Kaninchenschilddrüsenextrakt immunisiert hatte, riefen morphologische Veränderungen, wie sie bei Hashimoto-Struma beobachtet werden können. Die Immunisierung von Tieren mit homologen Schilddrüsenextrakten erzeugt zirkulierende Schilddrüsenantikörper, welche oft zu Zerstörung des Drüsengewebes führen und zu lymphocytärer Infiltration (Rose und Witebsky 1957) (Egan 1957). Daß es sich in der Tat um spezifische Antikörper (AK) gegen bestimmte antigenwirkenden Schilddrüsensubstanzen handelt, erbrachten serologische Untersuchungen.

Man unterscheidet im Wesentlichen zwei Antigene (AG) der Schilddrüse:

1. das Thyreoglobulin

Dieses befindet sich normalerweise im Follikel. Eine Membran verhindert, daß es ins Serum gelangt. Durch exogene Einflüsse, wie operative Schilddrüsenentfernung, Traumen am Hals, Thyreoidektomien durch J¹³¹, kann diese Isolierung durchbrochen werden und das Thyreoglobulin in die Blutbahn gelangen, wo es gegen dieses AG zur Sensibilisierung kommt (Beierwaltes, Dodson, Wheeler 1959). Das Thyreoglobulin ist in der KBR selten wirksam, dagegen stets in der Präzipitationsreaktion und der passiven Hämagglutinationsreaktion (HAR) nachzuweisen.

2. Das Mikrosomen-Antigen, sogenannte weil es zu 90% in den Mikrosomen zu finden ist. Es tritt bei Thyreotoxikosen häufiger auf als bei nicht toxischer menschlicher Schilddrüse.

Man hat bisher 5 Schilddrüsen-AK gefunden, von denen die die gegen die erwähnten AG gerichteten AK am wichtigsten sind. Zu erwähnen ist noch der von Pulvertaft, Doniach und Roitt und Hudson (1956) entdeckte cytotoxische Faktor, der sehr wahrscheinlich nicht mit den anderen AK identisch ist, was aber noch nicht sicher ist.

Schilddrüsen-AK wurden nachgewiesen bei den verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen, wie Hashimoto-Struma, Morbus Basedow, Hyperthyreose, primärem Myxödem, aber auch bei anderen Krankheiten, wie z.B. bei Patienten mit Erythematodes, primär chronischer Polyarthrititis und Sjörgen-Syndrom. Auch bei Gesunden fanden sich Schilddrüsen-AK.

Diaplacentarer Übertritt der AK.

Dodson, Wheeler und Beierwaltes haben 1959 die Mütter von 20 athyreotischen Kindern mit der FR, KBR, MAR untersucht. Schilddrüsen-AK sahen sie nur bei 3 Müttern. Bei den Vätern und Geschwistern zeigte sich kein nachweisbarer Titer. Von den untersuchten Müttern war keine schilddrüsenkrank. Von den 12 Kontrollfamilien mit 21 Mitgliedern wies nur eine Mutter einen positiven Titer auf. Es handelte sich um eine Thyreotoxikose. Diese war 6 Monate zuvor mit J131 behandelt worden.

Die Autoren meinen, dieses Ergebnis spreche gegen den diaplacentaren Übergang der AK auf den Feten. Diese AK könne man nicht als Ursache der Entstehung der kongenitalen Hypothyreose ansehen.

Blizzard, Chandler, Landing, Pettit und West (1960) beweisen aber, daß Sch-AK doch die Placentarschranke durchbrechen können. Sie fanden agglutinierende AK bei 6 von 66 Seren, gegenüber 1,8% in der Kontrollgruppe. Komplementbindende AK sahen sie häufiger bei den Müttern von hypothyreotischen Kindern als bei Müttern gesunder Kinder. Sie weisen nämlich diese KB-AK bei 5 von 58 Müttern nach. Das sind 8,6% gegenüber 0,6% der Kontrollgruppe.

Diese AK waren gegen die Schilddrüsensubstanz gerichtet. AK gegen Thyreoglobulin wiesen sie nicht nach.

Diese Autoren zeigen auch, daß die KB-AK, die Aggl-AK und die mit der Coon-Technik bestimmten AK in den ersten drei Lebensmonaten aus dem kindlichen Blut verschwinden, gleichgültig ob das Kind an einer Schilddrüsenerkrankung leidet oder nicht. Die diaplacentare Übertragung von AK muß dabei nicht immer mit einer Schädigung der fetalen Schilddrüse verbunden sein.

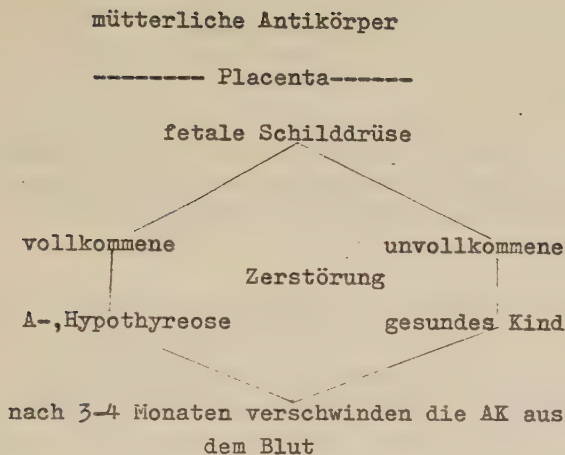
Die Wirkung eines cytotoxischen Faktors beschrieben Beierwaltes u. Mita. 1959, den sie bei den Müttern von zwei athyreotischen Kindern feststellen konnten. Die eine Mutter hatte Struma lymphomatosa, bei der anderen lag spontanes Myxödem vor.

Sutherland u. Mita. (1960) lieferten einen Bericht über eine Familie, in der die myxödematöse Mutter - sie wies in ihrem Serum einen hohen Spiegel an zirkulierenden AK auf - drei Kinder gebar, die bereits bei der Geburt deutliche Zeichen von Hypothyreose aufwiesen. Im Blut fand sich bei allen 3 der cytotoxische Faktor. Daß das erste Kind schwerer betroffen war als die folgenden, begründeten die Autoren durch die Wirkung der nach der ersten Gravidität eingestetzten Substitutionstherapie bei der Mutter.

Sie weisen darauf hin, daß die AK immerhin drei bis vier Monate im kindlichen Blut bleiben und stellen zur Diskussion, ob in diesen Fällen nicht eine Austauschtransfusion das restliche noch funktionstüchtige Gewebe in seiner Aktivität unterstützen kann. Man ist zwar bis jetzt der Ansicht, daß der Fet keine AK gegen die eigene Schilddrüse bildet, es wäre aber möglich, daß der durch die mütterlichen Sch-AK verursachte Schaden an der fetalen Schilddrüse doch zur Autoimmunisierung führt.

Zusammenfassung

1. Exogene Einflüsse, wie Traumen am Hals, Strumektomien, Behandlung mit J131, sowie Entzündungen können als AG wirkende Schilddrüsen-substanzen (Thyreoglobulin, Mikrosomen) freisetzen und in die Blutbahn bringen.
2. Im Blut bilden sich zirkulierende AK gegen diese Substanzen
3. Die AK führen zur Autoimmunisierung und Selbstzerstörung des Schilddrüsen-gewebes, gegen das sie spezifisch gerichtet sind
4. Diese AK können diaplacentar den Fet erreichen und dessen Schilddrüsenzellen schädigen. Jedoch muß das nicht immer der Fall sein.
5. Die AK gehen nach wenigen Monaten (3-4) p.p. sowohl beim geschädigten wie auch beim gesunden Kinde zugrunde, wie das bei allen anderen passiv diaplacentar erworbenen AK des kindlichen Blutes ebenso der Fall ist.



Schema nach Blizzard u.Mita., New England J. Med. 263:327/1960

6. Sch-AK findet man bei allen Schilddrüsenerkrankungen, sowie bei Patienten mit Erythematodes, chron. Polyarthrititis u.a. Erkrankungen, und auch bei klinisch Gesunden.
7. Sutherland u. Mita. 1960 stellen die Möglichkeit der Austauschtransfusion bei Kindern mit dem cytotoxischem Faktor im Blut zur Diskussion.
8. Substitutionstherapie bei der Mutter kann die AK-wirkung auf den Feten abschwächen (Sutherland 1960).

Diskussion über mögliche Ursachen der angeborenen sporadi -
schen Hypothyreose.

Bezüglich der Ätiologie muß man das Krankheitsbild der angeborenen sporadischen Hypothyreose in zwei Gruppen trennen:

1. Anatomische Dysgenese (Hypo- bis Aplasie)
2. Synthesestörungen.

Als ursächliche Faktoren kann man diskutieren:

- 1) Hormonelle diaplacentare Beeinflussung des Feten, bzw. fehlende mütterliche Hormone, sowie Thioracile u.a. derartige Stoffe.
- 2) Diaplacentare Übertragung von Schilddrüsen-Auto-Antikörpern, die zur Zerstörung der fetalen Schilddrüse führen können.
- 3) Intrauterine Infektion, die Hypo- oder Aplasie einer bereits angelegten Thyreoidea bewirken kann.
- 4) Hemmungsmißbildung: die Drüse wird primär nicht angelegt
- 5) Genetische Momente

Nur in wenigen Fällen wird es möglich sein, einen der vielen Faktoren allein verantwortlich zu machen für die Entstehung der Hypothyreose.

Man kann nach K.Kloos ("Zur path. Anatomie embryonaler Fehlbildungen endokriner Organe". Drittes Symposium der dt. Ges. für Endokrinologie; Bonn, März 1955/Springer Verlag 1956) unterscheiden zwischen der frühen Organogenesestörung durch unspezifische pathogenetische Faktoren, die durch ihre Intensität und in Abhängigkeit von der phänotypischen Terminationsperiode des betreffenden Blastems wirken, und den Fehlern, die bei der Differenzierung der Organe durch unkoordinierte oder ungewöhnlich intensive Belastungen entstehen (primäre "diaplacentare Dys-hormonose"). Durch diese Störungen kann es nach den Ausführungen von Kloos zur Beeinträchtigung des übrigen hor-

monellen Regulationssystems kommen (sekundäres, intrafetales Dysregulationssyndrom).

Der hormonellen Beeinflussung des Feten durch die Mutter kommt mit großer Wahrscheinlichkeit keine große Bedeutung zu. In den meisten Fällen weist die Mutter keine pathologischen Schilddrüsenveränderungen auf. Nur 17% der Mütter von 350 Kindern litt an Struma oder Hyperthyreose; Hypothyreose wurde bei keiner gefunden. Man muß dabei zudem noch bedenken, daß Schilddrüsenerkrankungen bei Frauen weit häufiger vorkommen als bei Männern.

Thiouracilpräparate sowie Jodide in großen Mengen, die eventuell bei ganz anderen Erkrankungen - wie z.B. Asthma - gegeben werden, wurden von den Müttern dieser Kinder nicht genommen. Wenn auch über die Schilddrüsenantikörper und ihre Bedeutung bei der Entstehung der angeborenen Hypothyreose noch wenige Berichte vorliegen, so darf man sie in ihrer Wirkung nicht unterschätzen. Daß sie diaplacentar auf den Fötus übergehen können und so die fetale Drüse zu zerstören imstande sind, kann als bewiesen angesehen werden (Blizzard u. Mita, 1960). Da nach der heute geltenden Theorie die mütterlichen Antikörper nach dem erfolgtem Übertritt ins fetale Blut nicht zu einer Störung in der Hormonsynthese, sondern zur Degeneration und Zerstörung des Drüsengewebes führen, kann man sie folglich nur für die Entstehung der anatomischen Dysgenese diskutieren, wie es auch bei einer infektiös entstandenen Drüsengewebsdegeneration in utero und den Hemmungsmißbildungen der Fall ist. Daß peristatischen Faktoren eine sehr große Rolle bei der Entstehung der anatomischen Dysgenese zufällt, zeigen auch relativ viele Studien an ein- und zweieiigen Zwillingen mit diskordantem Verhalten bezüglich der Schilddrüsenfunktion. Familiäre Vorkommen dieser Form der angeborenen Hypothyreose kann nur mit Vorbehalt als Beweis für die Erbllichkeit dieser Erkrankung angeführt werden. Denn seit Sutherland 1960 bei drei Kindern und der Mutter die bereits erwähnten Antikörper nachweisen konnte, muß man bei allen diesen Fällen an diese Möglichkeit denken.

Für einen genetischen Faktor als Ursache bei der Entstehung der kongenitalen Hypothyreose sprechen folgende Untersuchungsergebnisse:

- 1) Bei den Familienangehörigen der Patienten findet man doppelt sooft Schilddrüsenerkrankungen wie in den Familien gesunder Kinder.
- 2) Bei klinisch gesunden Verwandten zeigten sich pathologische Veränderungen im Jodstoffwechsel im Sinne einer erhöhten Aktivität der Schilddrüse.

Für die Synthesestörungen kommt noch hinzu:

- 3) Die gleiche Erkrankung tritt vielfach bei mehreren Familienmitgliedern auf.
- 4) Inzucht hat vermehrtes Auftreten dieser Form der Hypothyreose zur Folge.

Bartels(1941),Uzan(1955),Bernheim(1956),u.a. schließen auf ein gemeinsames Gen,das für alle Schilddrüsenerkrankungen verantwortlich ist.

Weitz (1948,Vererbung innerer Krankheiten,1949)spricht von einem Gen mit polarer Äußerung,dessen endgültige Manifestationsweise letztlich von äußeren Einflüssen bestimmt wird.Es besteht ein konstitutioneller Faktor für die Manifestation von Schilddrüsenerkrankungen.Damit läßt sich auch deren häufigeres Vorkommen bei Frauen erklären.Frauen sind hormonellen Schwankungen in einem viel größerem Maße ausgesetzt als Männer.In besonderen Situationen,wie Pubertät,Gravidität,Klimakterium,kann eine latente Erbanlage zum Durchbruch kommen.

Ob das für alle Schilddrüsenerkrankungen gemeinsame Gen - das bei Monocygoten angeborene Hypothyreose und bei Heterocygoten Morbus Basedow,toxisches Adenom oder einfache Struma hervorrufen soll'- im dominanten oder recessiven Erbgang weitergegeben wird, muß noch an zahlreicheren Untersuchungen,vor allem an klinisch gesunden Familienmitgliedern,geprüft werden.

Beide Formen der angeborenen Hypothyreose - sowohl die anatomische Dysgenese als auch die Hormonsynthesestörungen - sind also genetisch bedingt.

Während aber für die Hormonsynthesestörungen ursächlich allein genetische Momente in Frage kommen, ist die anatomische Dysgenese das Ergebnis auch noch anderer Faktoren.

Übersichtsschema der möglichen Ursachen der kongenitalen Hypothyreose

- A) Endemischer Kretinismus: exogen bedingt
B) Sporadische Hypothyreose:

I. anatomische Dysgenese

II. Hormonsynthesestörungen

- exogen: 1. unspezifische Entwicklungsstörungen in der Terminationsperiode
2. i. ut. Infektion
3. peristatische Ursachen
4. fehlende mütterliche Hormone
5. Antikörper

endogen: Befunde, die dafür sprechen:

(1)

Bei beiden findet man in der Verwandtschaft doppelt sooft Schilddrüsenerkrankungen als bei Gesunden.

(2)

Bei beiden kommt die gleiche Erkrankung oftmals bei Geschwistern bzw. weiteren Verwandten vor, wenn auch bei den Synthesestörungen häufiger.

(3)

Bei klinisch gesunden Familienmitgliedern fand man path. Jodstoffwechsel
Inzucht hat gehäuftes Vorkommen zur Folge.

Literaturverzeichnis

- Ainger L.E.,Kelley V. Familial athyreotic Cretinism.Report of three cases.(J.Clin.Endocr.15:469 1955)
- Andersen H.J. Studies of Hypothyroidism in Children (Acta Paed.Scand.suppl.125/1960,Kopenhagen)
- Alonso,Mundt,Gonzales Hypothyroidism (Revista Chil.Ped.30:314 ,7/1959,Santiago,Chile)
- Astwood E.B. J.Clin.Endocr.11:1045/1951
- Bartels E.D. The heredity of Grave 's Disease (Opera ex domo biol.heredit.humanae Univ.Haf - niensis/Vol.12 Copenhagen)
- Beierwaltes W.H.,Dodson V.N.,Wheeler A.H. Thyroid autoantibodies in the families of cretins.(J.Clin.Endocr.19:179/1959)
- Beierwaltes W.H.,CarrE.A., NeelJ.V.,Davidson V.N., Tanton J.H. The various types of thyroid malfunction in cretinism and their relative frequency.(Pediatrics 28:1/1961 Springfield)
- Beierwaltes W.H.,NeelJ.V.,Carr E.A.,Ruth T.Davidson Genetische Untersuchungen über kongenitale Hypothyreose.(Pediatrics 27:269/61)
- Bernheim V.M.,Berger,Uzan,Les causes du myxoedème congenital et l'aspect génétique des maladies thyreoidiennes.(La semaine des hopitaux 32^e Année/75,1956)
- Chambron Le role des facteurs génétiques dans le developpement du myxoedème congenital athyrediques.(Ann.Endocr.18:10/1957)
- Blizzard,Chandler,Lan- Maternal autoimmunisation to thyroid ding,Pettit as a probable cause of athyredic cretinism.(New England J.Med.263:327/1960)
- Blizzard Metabolism 9:232/1960
- Bourneville Progrès Med.1890
- Bongiovanni J.Clin.Endocr. 16/1956
- Bronstein,Bower,Murphy Familial cretinism.(Amer.J.Med.Sci. 205:114/1943)
- Chapman E.M. J.Clin.Endocr. 8:717/1948
- Childs B.,Gardner C.J. Etiologic factors in sporadic cretinism. (Ann.Hum.Genet.19:90/1954)
- Clendon Mc J.F.and Hormone iodine in mother's and umbilical Berman Mc C.J. cord blood.(Proc.Soc.Exper.Biol.and Met. 40:553/1939)
- Chaikoff J.L.,Taurog A., The metabolic significance of plasma.. Reinhardt W.O. (Endocr. 40:47/1947)
- Crotti A. Diseases of the thyroid,parathyroid and thymus.(London,A.Kimpton 1938)
- Dieterle Die Athyreosis unter besonderer Berücksichtigung..(Virchows Archiv 184/1906)
- Dieterle,Hirschfeld, Studien über den end. Kropf.(Münch.med. Wchschr. 1913,Nr.33)
- Klinger Epidem.Untersuchungen über den end.

- Dobyns Kropf.(Arch.Hyg.(D.) 81/1913)
(Endocr. 52:705/1953)
- Döderlein G. (Arch. Gyn. 132:187/1927)
- Dorff G.B. Sporadic Cretinism in one of Twins.
(Amer.J.Dis.Child.48:1316/1934)
- Dowling J.Th.and Col. (J.Clin.Endocr.and Metab.Vol16/1956)
- Elphinstone (Lancet 1:1281/1953)
- Eugster J. Zur Erblchkeitsfrage der end.Struma.
(Archiv d.Klaus-Stiftung,Zürich,über
Vererbungsforchung,Sozialanthropologie
und Rassenhygiene 9/1934;10/1935)
Zur Erblchkeitsfrage d.end.Kretinis-
mus.(Arch.Klaus-Stiftung,Zürich13/1938)
Endemic goitre and cretinism.(Trans.3rd
Int. Goitre Conference,p.130/1938)
- Fagge C.H. On sporadic cretinism occuring in Eng-
land.(Med.Clin.Trans. 54:155/1871)
- Girr McE.M.,HutchisonJ.H. Dysgenesis of the thyroid gland as a
cause of cretinism and juvenile myxoed-
ema.(J.Clin.Endocr.15:668/1955)
(Lancet I:1035/1956).(Lancet I:1117/1953
(Lancet 14:869/1954)
- Glaubach (Wiener Klin.Wchschr. 132/1934)
- Gordon Childhood myxoedema.(Endocr.6235/1922)
- Grebe H. Diskordanzursachen bei erbgleichen
Zwillingen.(Acat genet.et gemellol.
1:80/1952)
- Grumbach and Werner (J.Clin.Endocr.16:1392/1956)
- Grumbrecht P.,Loeser A. Fruchttod durch TSH der Hypophye.(Klin.
Wchschr.17:233/1938)
- Gull Acretinoid state apervening in adult
life in women.(Brit.med.J.1873)
- v.Harnack und Horst Hypothyreosen im Kindesalter.(Dtsch.med.
Wchschr.1259,1292/1953)
- v.Harnack G.H. Hypothyreose infolge kongenitaler Anomali-
en der Schilddrüsenhormonsynthese.
(Arch.d.Kdhkd.,Bd.164/1961)
- v.Harnack G.A. Angeborene Schilddrüsenstörungen.Gene-
tische und peristatische Entstehungs-
ursachen.(Dtsch.med.Wchschr.650/1957)
Eineiige Zwillinge mit diskordanter Hypo-
thyreose.(Archiv d.Kdhkd 146:60/1953)
- Heineman (J.Clin.Invest. 27/1952)
- Herrman Ch. Three children with sporadic cretinism
in one family.(Archive of Pediatrics1917)
Sporadic Cretinism - A clinical study
of 41 cases.(N.Y.State J.of Med.Vol.
14:394/1914)
- Hill H. (London,Dewis H.K. 1934)

- Mirvonen, Lybeck (Acta physiol.Scand.36:17/1956)
- Hodges and Col. The accumulation of J131 by human fetal thyroid.(J.Clin.Endocr.15:661/1955)
- Horst (Klin.Webschr.1953:439; Dtsch.med.Webschr. 1954:333).
- Horst und Schumacher Papierelektrophoretische Untersuchungen (Klin.Webschr. 32:361/1954)
- Hubble D. Thyroid disorders in childhood.(Brit. med.J.Nr.4972:875/1956)
- Jakobsen A.Th. (Bibl.Laeger 125:289/1940)
- Javert C.T. (Am.J.Obst.and Gyn. 39:954/1940)
- Johannsen J. Familiäres Auftreten v.kong.Myxödem.(Acta paed. Stockholm 7:179/1927)
- Keynes G. (J.Obst.and Gyn.Brit.Emp.59:173/1952)
- Kocher Th. Zur Verhütung des Kretinismus und kretinoider Zustände nach neueren Forschungen.(Dtsch.Z.Chir. 34/1892)
- Über Kropfexstirpation und ihre Folgen. (Berliner Chirurgenkongress, April 1883; Arch.klin.Chir.29/1883)
- Koerner K.A. Cong.Goitre with exophth.and hyperth.. (J.Ped.45/1954)
- Komai T., Fukuoka G. Postnatal growth disparity in monozygotic twins.(J. Hered.25:423/1934)
- Kloos K. Zur path.Anatomie embryonaler Fehlbildungen endokriner Organe.(3.Symposium der dt.Ges. f. Endokr., Bonn, März 1955; Springer Verlag 1956)
- Kydd J.Clin. Invest.29:1033/1950
- Kydd, Engstrom, Peters, Man J.Clin.Invest. 30:151/1951
- Labhardt A. Klinik d.inneren Sekretion.(Springer Verlag, Berlin 1957, S.175)
- Leong M., Joseph R., Canlorbe, Job J.C. Arch. franc.ped. 13 Nr.4/1956
- Lewis A.S., Galloway S.N. A study of cretinism in London.(Lancet 1:1505/1937)
- Lum J., Man B.B. Yale J.Biol. and Med.28:105/1955
- Man, Shaver, Cooke, Haven Studies of children born to women with thyroid disease.(Ann.J.Obst.and Gyn. 75:728/1958)
- Man, Bondy J.Clin.Endocr.17:1373/1957
- Man, Kydd, Peters J.Clin.Invest.30:531/1951
- Man, Heineman, Johnson, Leary, Peters J.Clin.Invest.30:137/1951
- Man, Pickering, Walker, Cooke Pediatrics 7:32/1952
- Marine D. Die Drüsen mit innerer Sekretion.(Wien, 1937, S.274)
- Means J.H. The thyroid and its diseases.(Philadelphia, J.B.Lippincott, 1948)

- Møller E. Symptomatology of myxoedema.(Acta med. Scand. 78/1+36,545,suppl.)
- Mosbech J.,Bartels E.D., Uhrbrand H. Proteinbound iodine in relatives with thyroid diseases.(Acta genet. 7:109/1957)
- Murray G.R. Diseases of the thyroid gland.Part I. Myxoedema and Cretinism.(London 1900)
- Nikitovitch Placental transfer of TSH in the rat. (J.Clin. Endocr. 15:837/1955)
- Nobel Schilddrüsenerkrankungen im Kindesalter. (Wien,1935)
- Opitz Lehrbuch der Khkd. 1963,S.317,SpringerV.
- Ord On myxoedema.(Med.Clin.Trans. 57/1878)
- Owen,Smart Thyroid antibodies in Myxoedema.(Lancet 2:1034/1958)
- Paterson Lancet 849/1896
- Peterson,Young Endocr. 50:218/1952
- Parkin,Green J.Clin.Endocr. 3:466/1943
- Pochin Clin.Sci. 11:441/1952
- Roitt,Doniach,Campell, Hudson Autoantibodies in Hashimoto-disease.(Lancet 2:820/1956)
- Roitt,Doniach Autoimmunity in Hashimoto-disease and its implications.(J.Clin.Endocr.and Metab. 17:1293/1957)
- Rose,Witebsky Studies on organ specificity.(J.immun. 76:408/1956)
- Rose,Witebsky,Egan Chronic thyroiditis and autoimmunization. (J.A.M.A. 164:1439/1957)
- Rupp,Chavarría,Pashteis Metabolism 9/1960
- Shelton E.K. Familial Hypothyroidism.(Endocr.15:297/31
- Smith C.A. The physiology of the Newborn Infant. (ed.2 Springfield Illinois,Charles C.Th. Publisher 1953)
- Stanbury A study of a family of goitrous cretinism.(J.Clin.Endocr.10:1471/1950)
J.Clin.Endocr.15:216/1955;16:1522,848/1956.
- Uzan R. Le Myxoedème cong. Recherches étiologiques cliniques et biologiques.(Lyon 1955)
- Watson H.F.,Gibson G. Sporadic cretinoid amentia:three cases in one family.(J.Ment.Sci.70:423/1924)
- Warkany J.,Selkirk Th. Diskordante monocygote twins.(Amer.J. Dis,Child.89:144/1955 Cincinnati)
- Wieland E. Die Athyreose und Hypothyreose im Kindesalter.(J.Ambr.Barth Verlag Leipzig 1940/7. Abhandl.über innere Sekr.)
- Windle W.F. Physiology of the fetus.(Philad.1940, W.B. Saunders Company p.197)
- Werner,Block,Mandl,Kassenaar J.Clin.Endocr. 17:1141/1957
- White J Obst. and Gyn. Brit. Emp. 21:231/1921
- Zoepffel Fam. Auftreten d. Hypothyreose.(Z.f.Khkd Bd 36,H.4 /1922)

Liste Nr.1 : Untersuchungsergebnisse der 19 Mädchen d.eigenen Kr.gutes

	1)S.U.1468/56	2)H.A.1555/56	3)S.I.371/56
1 <u>Geb.datum</u>	13.12.52	13.6.55	23.5.56
2 <u>Geb.gewicht</u>	3250g	3000g	2700g
3 <u>Geb.termin</u>	10 Tage nachz.	3w vorz.	rechtzeitig
4 <u>Geschwisterzahl</u>	1	3	2
5 <u>Alter bei d.Diagnose</u>	1a 3m	1a 6m	3m
6 <u>Auftreten der 1.Symp.</u>	9m	1a	seit Geburt
7 <u>Gestillt</u>	2w	1m	8w
8 <u>erste Zähne</u>	6m	7m	
9 <u>erstes Laufen</u>	1a 8m	2a 6m	
10 <u>Ikterus prolongatus</u>	---	---	---
11 <u>ang- Nabelbruch</u>	---	---	---
12 <u>Anämie</u>	---	---	---
13 <u>Rachitis</u>	+	+	---
14 <u>Makroglossie</u>	---	---	+++
15 <u>Cholesterin</u>	erhöht		
16 <u>Rö.-HWK</u>	verzögert	verzögert	stark verz.
17 <u>Obstipation</u>	+++	+++	---
18 <u>Körperl.Entwicklung</u>	Minderwuchs	retiniert	retiniert
19 <u>Statische Entw.</u>	normal	stark verz.	verzögert
20 <u>Geistige Entw.</u>	verzögert	debil	rückständig
21 <u>Haut</u>	teigig	trocken, schup- pig	rauh
22 <u>Haare</u>	spröde	spröde	spröde
23 <u>Reflexe, ZNS</u>	o.B.	o.B.	o.B.
24 <u>Sinnesorgane</u>	o.B.	o.B.	o.B.
25 <u>ang.Mißbildungen</u>	Perthes	keine	keine
26 <u>Schwangerschaftsverlauf</u>	st. Erbrechen im 2.-3.m	Erbrechen bis mens V	normal
27 <u>Einweisungsdiagnose</u>	Myxödem	Entwicklungs- störung	Bronchopneu- monie
28 <u>Leitendes Symptom</u>	Obstipation Minderwuchs	Ernährungsschwie- rigkeiten, Unterentw.	typ. Facies, Makrogl.
29 <u>Aborte</u> : Vorher nachher	2/II, mens	1/II, mens	schl. Gew. zun.
30 <u>Familiäre Belastung</u>	3x) Großmutter mü. deren Schwester, u. deren Tochter: Jodmangelkropf	---	2x) Mutter und deren älteste Schwester leichte Hyper- thyreose

	4)S.E.635/57	5)W.R.1048/57	6)S.G.1310/57	7)K.H.1390/57
1	18.6.57	30.12.53	14.5.57	29.3.51
2	3150g	2750g	3600g	3000g
3	4w vorzeitig	rechtzeitig	2w nachzeitig	rechtzeitig
4	2	3	1	1
5	4w	3a 7m	5m2w	3a
6	seit Geburt	seit Geburt	seit Geburt	3a
7	voll gest.	nicht gest.	2w voll, 7w z.T.	3m voll, 1m z.T.
8		9m		1a 8m
9		1a 6m		1a 5m
10	+++	---	---	---
11	+++	+	+	---
12	---	---	+	---
13	---	+	+	---
14	---	+	+	+
15			erniedrigt	erniedrigt
16	stark verz.	stark verz.	stark verz.	verzögert/Kretinen- hüfte
17	---	+++	+	---
18	retiniert	Unterlänge 4cm	Minderwuchs	Minderwuchs
19	verzögert	verzögert	normal	normal
20	rückständig	stark verz.	stark verz.	verzögert
21	schuppig	aufgerauhtes Gesicht	t rocken	normal
22	spröde	spröde	normal	normal
23	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.
24	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.
25	keine	Herzfehler, Hernia	keine	keine
26	Erbrechen mensX	fem., Bronchitis akute Nephritis Debilitas		Myxödem, Enuresis noct
27	Ikterus	chron. Obstipation	Obstipation	Adipositas
28	Ikterus	1/III. mens	keine	keine
29	keine	2x) Vater hyperth Kropf, Großmutter	2x) Großvater mü. und dessen Mutter	keine
30	keine	mü. euth. Kropf	euth. Kropf	

	8)D.U.1507/60	9)G.A.2526/59	10)E.C.487 /60	11)F.A.501 /60
1	12.3.56	26.8.58	14.10.59	7.4.60
2	2900g	2700g	3820g	3700g
3	frühzeitig	rechtzeitig	1w nachzeitig	2w nachzeitig
4	3	1	2	1
5	3a 8m	9m	7m	1m2w
6	seit Geburt	seit Geburt	seit Geburt	seit Geburt
7	3m	nicht gest.	3w/Mastitis	2w
8	-	-	-	-
9	2a 3m			
10	---	---	---	---
11	---	---	+	+
12	---	+	+	+
13	---	---	---	---
14	---	---	---	+
15	normal		normal	erhöht
16	nicht angelegt	normal	nicht angelegt	
17	+++	Meteorismus++	Meteorismus	Meteorismus
18	zu klein	etwas klein	klein	sehr klein
19	verzögert	verzögert	hypertone Musk.	Hüftluxation
20	verzögert	normal	normal	sehr ruhig,sonst normal
21	faltig abhebbar	pastös	schuppend	schwammig
22	normal	dünn	lganzlos	strohig
23	o.B.	o.B.	lebhaft Refl.	o.B.
24	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.
25	Hämangiom,Herz- fehler	Hämangiom	keine	keine
26	normal	normal	normal	normal
27	Myxödem			
28	Obstipation	Obstipation	schlechtes Ge- deihen	Obstipation
29	keine	keine	keine	keine
30	2x)Großmutter mü. postklim. Hypothyreose/ Bruder d.Mutter Hyperthyreose	3x)Mutter und d. Schwester:Hyper- th.Kropf/Ungroß- mutter mü. euth. Kropf	1x)Mutter Hyper- thyreose ?	3)Großmutter vä., Großvater vä. und Ungroßmutter vä. euth.Kropf

	12)E.K.2120/61	13)B.B.374/62	14)G.H.1017/62	15)R.B.1137/63
1	30.3.60	14.3.61	18.3.59	3.2.60
2	3000g	3750g	3650g	3500g
3	1w nachz.	rechtzeitig	1w nachz.	rechtzeitig
4	2	3	2	1
5	1a 7m	10m	3a 1m	2a 3m
6.	seit Geburt	seit Geburt	seit Geburt	seit Geburt
7	nicht gest.	2w voll, 2w z.T.	3w, 1w z.T.	17Tage voll
8	1a	-	5m	9m
9	-	-	1a 9m	1a 3m
10	---	---	---	---
11	---	---	---	+++
12	+	+	---	+
13	---	---	---	---
14	+	---	+	---
15	erhöht		erhöht	
16	verzögert, Femur- kopf fehlt	nicht angelegt	normal	normal
17	+	+	++	(+)
18	klein, gedrungen	verzögert	normal	Minderwuchs
19	stark verz.	verzögert	verzögert	stark verz.
20	normal, bis verz.	verzögert	verzögert	stark verz., imbecill
21	gelblich	trocken, rauh	rauh, abschil- fernd	pastös
22	normal	schütter	strohig	spröde
23	Babinsky pos.	o.B.	o.B.	o.B.
24	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.
25	keine	keine	Plattfüße	keine
26	normal	normal	normal	schwere Pyeliti menIII/Varizen
27	Obstipation, Er- nährungsschw.	schl.stat.Entw.	schl.stat. Entwicklung	Hirntumor geist. u. stat. Entw.verzögerung
28	"	"	"	"
29	1Abort nachher	1Abort vorher (mens 6-7)	keinen	keinen
30	2x) Großmutter mü. + Cousine d. Mutter euth. Kropf	1x) Schwester d. Großvaters vä. M.B./Mutter sehr klein	keine	3x) Mutter + Vater Hyperthyreose Großmutter mü. euth. Kropf

16)E.B.606 /63	17)M.S.1116/63	18)B.R. 834/57	19)B.S.57
1 4.5.60	24.1.63	22.12.52	28.3.57
2 3650g	3820g	3500g	3800g
3 rechtz.	rechtz.	rechtz.	2w nachz.
4 1	2	2	2
5 2a 9m	3m	5a 3m	6m
6 seit Geburt	seit Geburt	4a	3m
7 6w voll, 2m z.T.			3-4w
8 6m			8m
9 1a 3m an d.Hand			1a 6m
10 ---	+	---	++
11 ---	+		+
12 ---	+		
13 ---	---		---
14 +	+		+
15	erhöht		
16 nicht angelegt	normal	stark verz.(HWK und Becken)	nicht angelegt
17 ++	---	+	---
18 Minderwuchs	2cmUnterlänge	Minderwuchs	normal
19 stark verz.	verz.	Haltungsschwäche	normal
20 imbecill	stumpfer Gesichtsausdruck	sehr langsam	normal
21 ödematöse, teigig	pastös rauh	trocken	trocken
22 spröde, rau, strup- pig	spröde	spröde	spröde
23 o.B.	o.B.	O.B.	O.B.
24 o.B.	o.B.	o.B.	o.B.
25 Hämangiom d.Zunge	keine	keine	Spitzfuß
26 normal	normal	normal	Erbrechen
27	"Schnupfen"	Minderwuchs	Ernährungsschw.
28 allg.Entw.rückst., Vollbild einer Obstipation	Hypothyreose	Minderwuchs, Träg- heit im Denken	Ernährungsschw.
29 2x)Cousine der Großm. 1x)Mütter		u.Handeln	---
30 und weitere Verwandte wuth.Struma euth.Kropf		2 x)Cousine d.Mut- ter u.Schwester d. Vaters Kropf	keine

Liste Nr.2 :Ergebnisse der 14 untersuchten Jungen d.eigenen Kr.gutes

	1)V.R. 283/59	2)K.G.1412/63	3)S.E. 894/59
1 <u>Geb.datum</u>	13.3.59	19.7.59	20.10.49
2 <u>Geb.gew.</u>	4250g	4950g	4000g
3 <u>Geb.termin</u>	3w nachz.	2w nachz.	1w nachzeitig
4 <u>Geschw.zahl</u>	2	4	3
5 <u>Alter bei d.Dg</u>	2m	2a 6m	7a
6 <u>Auftreten der ersten Sympt.</u>	seit G.	seit Geburt	seit Geburt
7 <u>Gestillt</u>			
8 <u>erste Zähne</u>		6m	
9 <u>erstes Laufen</u>		1a 1m	
10 <u>Ikterus prol.</u>	-	-	-
11 <u>ang. Nabelbruch</u>	+	-	-
12 <u>Anämie</u>	+	+	-
13 <u>Rachitis</u>	-	-	-
14 <u>Makroglossie</u>	+	-	-
15 <u>Cholesterin</u>	erniedrigt	erhöht	erhöht
16 <u>Rö.-HWK</u>	nicht angl.	stark verz.	normal
17 <u>Obstipation</u>	+	+	-
18 <u>Körperl.Entw.</u>	normal	Minderwuchs	normal
19 <u>stat.Entw.</u>	stark verz.	stark verz.	normal
20 <u>geistige Entw.</u>	debil	verzögert	stark verzögert
21 <u>Haut</u>	trocken, ödematöse	ödem., rau	trocken
22 <u>Haare</u>	glanzlos, stumpf	struppig	struppig
23 <u>Reflexe, ZNS</u>	o.B.	o.B.	o.B.
24 <u>Sinnesorgane</u>	o.B.	o.B.	o.B.
25 <u>ang. Mißbildungen</u>	keine	keine	Hohlfuß, Kryptorch.
26 <u>Schwangersch.verl.</u>	normal	normal	normal
27 <u>Einweisungsdiag.</u>	Myxödem	Hypothyreose	
28 <u>Leitendes Symptom</u>	Ernährungsschw.	unprop. Minderw.	Apathie, typ. Facies
29 <u>Aborte: vorher</u>	keine	keine	geist. Rückständigk
nacher			keine
30 <u>Fam.belastung</u>	1x) Mutter: euth. Struma	keine	3x) Mutter, Cousine der Mutter, Schwester : Hyperthyreose

4)E.L.1386/59 5)K.R.339/60 6)R.T.1924/59 7)M.J.1989/59 8)G.S.1407/60

1	15.11.49	14.11.49	6.7.59	2.9.55	5.9.60
2	4000g	4750g	4050g	3500g	2500g
3	2w nachz.	rechtz.	3 w nachz.	rechtz.	2w nachz.
4	2	3	1	3	1
5	9a 11m	9a	2w	4a 3m	1m 2w
6	9a	seit Geburt	seit Geburt		seit Geburt
7		1m2w	nicht gest.	1m	bisher 1m2w
8	7m	1a	keine Zähne	7m	
9	1a 1m	1a 6m		1a 2m	
10	+	-	-	-	-
11	-	+	+	+	+
12	-	-	-	-	+
13	- -	+	-	-	+
14	-	+	+	+	+
15	normal	ern.	normal	normal	
16	gering verz.	verz.	noch nicht ang.	verz.	
17	-	+++	+	-	-
18	normal	Minderwuchs	normal	verzögert	normal
19	normal	normal	verz.	verz.	verz.
20	verz.	normal		rückständig	
21	rauh	trocken, teigig	ödematös	teigig	normal
22	brüchig, trocken	struppig	struppig	struppig	normal
23	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.
24	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.
25	keine	keine	Vorhofseptumdef.	Spastizität	keine
26	normal	normal	normal	normal	normal
27	Beinödeme	Schilddrüsen- störung	Myxödem	Hypothyreose	Bronchitis, Konj.
28		Minderwuchs	kretenenhaf- tes Aussehen	geistige Rückständigk.	Rhinitis plumpe Gestalt
29	keine	keine	keine	keine	keine
30	keine	4x)Schwester d.Großv. mü.; Mutter, Großmu. mü. u. Schwester d.Pat.: euth. Struma	2x)Mutter u. Schwester d. Mutter: euth. Struma	4x)Großmu. mü., hypothy. Struma; Ur- großmu. mü. + beide Schw. des Pat.: Struma euth.	Großmutter mü. hatte ähnliche Proportionen

	9)W.J.1237/60	10)R.T.1074/61	11)KM 665/62	12)LK1560/62	13)SH2362/62	14)D.J. 1382/63 2.11.63
1	22.6.53	3.4.61	17.9.49	21.4.62	9.7.58	
2	4200g	3120g	4000g	3300g	3000g	3300g
3	2w nachz.	2w vorz.	3w nachz.	rechtz.	1w nachz.	3w vorz.
4	6	1	3	1	1	3
5	7a	1m	11a6m	3m2w	4a4m	3a
6	1a	2w	seit Geburt	seit Geb.	2a6m	im 1.a
7		1m	1m3w	1m	2w	
8	6m				4m	11m
9	1a10m				1a3m	19m
10	-	-	-	+	-	-
11	+	+	+	-	-	-
12	+	-	-	-	-	-
13	+	-	-	-	-	-
14	-	+	-	+	-	+
15					erhöht	erhöht
16	verz.angel.		stark verz.		stark verz.	st.verz.
17	-	-	+	+	-	+++
18	verz.	normal	Minderw.	normal	Minderwuchs	Minderw.
19	verz.	normal	gering verz.	normal	stark verz.	st.verz.
20	verz.		normal	leicht debiler Gesichtsausdruck	verz.	verz.
21	normal	schuppig	schuppig	trocken	teigig, tr.	trocken
22	normal	normal	spröde, glanzlos	spröde	spröde	spröde
23	o.B.	Refl.gest.	o.B.	gering verm.	schwach aus- lösbar	o.B.
24	o.B.	O.B.	o.B.	Strabismus div.	o.B.	o.B.
25	Hämangiom, Kryptor- orch., Platt-Knide- sin.	Hydrocele t.	Klumpfuß	Hämangiom	Plattfüße	keine
26	fuß/ normal	normal	Angina IV/Er- br. I-III	Erbrechen I-III	Bandwurm III m a.p.	normal
27	endokrine Stö- rungen	cyanot. Anfälle	Hypothyreose	cyanot. Anf.	Minderwuchs	Otitis me Bronch.
28	Minderwuchs, De- bilität	cyanot. Anf.	Unterlänge	Ikterus, chron. Obstipation	Minderwuchs	geistige körperl.
29	3x) Großmü mü., 2x) Mutter+ Onkel, Tante mü. Großmutter mü		1x) Vater	Struma keine	keine	Rückst. keine
30	Struma	Struma				

Lebenslauf

Als viertes Kind des Musiklehrers Leo Zabransky und seiner Ehefrau Erna Zabransky, geb. Böhm, wurde ich am 15.9.1937 zu Schwandorf/Opf. geboren.

Meine Jugend verbrachte ich in Fürth/Bayern, wo ich 1944 in die Volksschule eintrat und 1958 am hum. Gymnasium das Abitur bestand.

Im WS 1958/59 inskribierte ich mich an der Friedrich - Alexander-Universität zu Erlangen für die medizinische Fakultät. Nach dem zweiten Semester legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, nach dem fünften Semester die ärztliche Vorprüfung ab. Meine Famulatur verbrachte ich an Krankenhäusern in Belgrad, Madrid, Valencia, Universitätskinderklinik Erlangen und in Freistadt/Österreich.

Im SS 1964, nach dem elften Semester, bestand ich die ärztliche Prüfung an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, wo ich meine ganze Studienzeit verbrachte, mit Ausnahme des siebten Semesters, das ich an der Universität Innsbruck studierte.

Seit dem 15.10.1964 bin ich nun im Stadtkrankenhaus Eichstätt als Medizinalassistent tätig.

Nach meiner Medizinalassistentenzeit beabsichtige ich, Facharzt für Kinderheilkunde zu werden.



Buchdruck und Fotodruck: Ludwig Müller, Erlangen, Fahrstraße 5